

**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEME, OVER VE TUBA KARSİNOMLARINDA BRCA1 VE BRCA2
PROTEİN EKSPRESYONLARININ PROGNOSTİK ÖNEMİ:
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE KLİNİKOPATOLOJİK ÇALIŞMA**

**Dr. Elif GÜVELOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. E. Handan ZEREN**

ADANA 2006

TEŐEKKÖR

Tez çalışmamın tÖm aşamalarında bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen değerli Hocam Prof. Dr. E. Handan ZEREN'e sonsuz teőekkÖrlerimi sunarım.

Tezimin istatistiksel değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Refik BURGUT'a sabır ve destekleri için teőekkÖr ederim.

Laboratuar çalışmalarımda benimle birlikte Özveriyle alışan teknisyenlerimiz GÖlafer KORKUT'a, Kezban BOSTANER'e ve Demet ARAS'a teőekkÖr ederim.

Tez çalışmamı destekleyen .Ö. RektÖrlÖğÖ Araştırma Fonu'na da ayrıca teőekkÖr ederim.

Dr. Elif GÖVELOğLU

Adana, 2006

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
TABLO LİSTESİ.....	I
ŞEKİL LİSTESİ.....	II
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Meme Anatomisi, Embriyolojisi Ve Histolojisi	5
2.2. Over Anatomi, Embriyoloji Ve Histolojisi	6
2.3. Meme Tümörlerinin WHO Klasifikasyonu	7
2.4. İnvaziv Meme Karsinomu	11
2.4.1 Tanım	11
2.4.2. Epidemiyoloji.....	11
2.4.3. Etiyoloji	12
2.4.4. İnvaziv Duktal Karsinom, NOS (Spesifiye Edilmemiş).....	15
2.4.5. İnvaziv Karsinom Grade'lemesi (Derecelendirmesi)	16
2.4.6. İnvaziv Duktal Karsinoma Evrelemesi	17
2.4.7. BRCA1 Ve BRCA2 Mutasyonunu Sahip Hastalardaki Meme Kanserinin Patolojik Özellikleri	20
2.5. WHO- OVER Tümörlerinin Histolojik Klasifikasyonu	21
2.6. Seröz Adenokarsinom.....	28
2.6.1. Klinik Özellikler	28
2.6.2. Operatif Ve Gros Bulgular.....	28
2.6.3. Mikroskopik Bulgular.....	29
2.6.4. İmmünohistokimya	30
2.6.5. Ayırıcı Tanı.....	30
2.6.6. Klinik Gidiş Ve Tedavi.....	31

2.6.7. Borderline (Atipik Proliferatif=Düşük Malignite Potansiyelli) Seröz Tümörler (APST).....	31
2.6.7. Over Karsinomlarında FIGO Evrelemesi	34
2.7. Fallop Tüp Tümörleri.....	34
2.7.1. Fallop Tüp Tümörlerinin WHO Histolojik Klasifikasyonu.....	34
2.7.2. Fallop Tüpünün Malign Epitelyal Tümörleri.....	36
2.7.3. Epidemiyoloji.....	37
2.7.4. Makroskopik Bulgular	37
2.7.5. Tümör Yayılımı ve Evreleme	37
2.7.6. Histopatoloji.....	37
2.7.7. Fallop Tüpü Seröz Adenokarsinomu	37
2.7.8. Genetik Eğilim.....	38
2.7.9. Prognoz ve Prediktif Faktörler.....	38
2.7.10. FIGO Fallop Tüp Tümörleri Evrelemesi	38
2.8. BRCA1 ve BRCA2	39
2.9. Profilaktik Cerrahi	42
2.10. Kalıtsal Tümör Sendromları	43
2.10.1. BRCA1 Sendromu	44
2.10.2. BRCA2 Sendromu	45
2.10.3. Li-Fraumeni Sendromu.....	47
2.10.4. Cowden Sendromu.....	48
2.10.5. Herediter Non-Polipozis Kolon Kanseri (HNPCC) (Lynch Sendromu)	49
2.10.6. Ataksi Telenjiektazi Sendromu.....	50
2.11. DNA Hasarı	50
2.12. DNA Tamir Mekanizmaları.....	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
3.1. Strept avidin-biotin boyama yöntemi	53
3.1.1. Dokuların hazırlanması.....	53
3.1.2. BRCA Antikorlarının Boyanma Evreleri	54
3.2. Değerlendirme	55

4. BULGULAR.....	56
4.1. BRCA 1 (DakoCytomation) boyanma paterninin tüm parametrelerle ilişkisi.....	70
4.2. BRCA1 (Neomarker) Boyanma Paterninin Tüm Parametrelerle İlişkisi	76
4.3. BRCA2 (Novus) Boyanma Paterninin Tüm Parametrelerle İlişkisi	84
5. TARTIŞMA	93
6. SONUÇLAR.....	107
KAYNAKLAR	111
ÖZGEÇMİŞ	121

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İnvaziv Duktal Karsinoma Klinik Evrelendirmesi.....	19
Tablo 2. Atipik Proliferatif Seröz Tümördeki Implant Tipleri.....	33
Tablo 3. Over Karsinomlarının FIGO Klinik Evrelemesi.....	34
Tablo 4. Tuba Karsinomalarında FIGO Klinik Evrelemesi.....	38
Tablo 5. BRCA1 Ve BRCA2 Genlerinin Ve Mutasyonlarının Karşılaştırılması.....	46
Tablo 6. Cowden sendromu tanı kriterleri (İnternasyonal Cowden Sendromu Konsortium Operasyonal Kriterleri-2000 versiyonu).....	48
Tablo 7. HNPCC Tanısında Revize Edilmiş Amsterdam Kriterleri.....	49
Tablo 8. HNPCC Tanısında Bethesda Kriterleri.....	50
Tablo 9. Over Olgularında BRCA1 (Dako) Boyanma Yoğunluğu İle Evre ve Yaşam Statusu İlişkisi.....	72
Tablo 10. Meme Olgularında BRCA1(Dako) Boyanma Yoğunluğu İle Grade ve Yaşam Statusu İlişkisi.....	75
Tablo 11. Over Olgularında Evre ve Yaşam Statusunun BRCA1 (Neomarker) Nükleer Boyanma Yüzdesiyle İlişkisi.....	79
Tablo 12. Meme Olgularında Grade ve Yaşam Statusunun BRCA1 (Neomarker) Nükleer Boyanma Yüzdesiyle İlişkisi.....	83
Tablo 13. Over Olgularında Evre ve Yaşam Statusunun BRCA2 (Novus) Nükleer Boyanma Yüzdesi İle İlişkisi.....	88
Tablo 14. Meme Olgularında Evre ve Yaşam Statusunun BRCA2 (Novus) Nükleer Boyanma Yüzdesi İle İlişkisi.....	91

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Meme Kanseri Etyolojisinde Yer Alan Risk Faktörleri.....	12
Şekil 2. Kontrol cilt dokusunda BRCA2 (Novus) ile saptanan pozitif nükleer boyanma.....	57
Şekil 3. Kontrol cilt dokusunda BRCA1 (Neomarker) ile saptanan pozitif nükleer boyanma...	57
Şekil 4. Kontrol cilt dokusunda BRCA1 (DakoCytomation) ile saptanan pozitif sitoplazmik boyanma.....	58
Şekil 5. Kontrol over dokusunda BRCA2 (Novus) ile saptanan pozitif nükleer boyanma.....	58
Şekil 6. Kontrol over dokusunda BRCA1(Neomarker) ile saptanan pozitif nükleer boyanma.....	59
Şekil 7. Kontrol over dokusunda BRCA1 (DakoCytomation) ile saptanan pozitif sitoplazmik boyanma.....	59
Şekil 8. Kontrol timus dokusunda BRCA2 (Novus) ile saptanan pozitif nükleer boyanma....	60
Şekil 9. Kontrol timus dokusunda BRCA1(Neomarker) ile saptanan pozitif nükleer boyanma.....	60
Şekil 10. Kontrol timus dokusunda BRCA1 (DakoCytomation) ile saptanan pozitif sitoplazmik boyanma.....	61
Şekil 11. Kontrol meme dokusunda BRCA2 (Novus) ile saptanan pozitif nükleer boyanma.....	61
Şekil 12. Kontrol meme dokusunda BRCA1 (Neomarker) ile saptanan pozitif nükleer boyanma.....	62
Şekil 13. Kontrol meme dokusunda BRCA1 (DakoCytomation) ile saptanan pozitif sitoplazmik boyanma.....	62
Şekil 14. Solid alanları baskın, bizar multinükleer nükleuslar içeren yüksek grade’li over seröz adenokarsinomu.....	64
Şekil 15. Solid alanları baskın, bizar multinükleer nükleuslar içeren yüksek grade’li over seröz adenokarsinomunda BRCA2 (Novus) negatifliği.....	65
Şekil 16. Atipik mitozlar içeren yüksek grade’li over seröz adenokarsinomunda BRCA1(Neomarker) ile saptanan negatif boyanma.....	65

Şekil 17. BRCA2 (Novus) ile normal over dokusunda % 50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma görülürken tümöral dokuda nükleer boyanmanın % 50'nin altında izlendiği over seröz adenokarsinoma olgusu.....	66
Şekil 18. Yüksek grade'li bir fallop tüp karsinomu olgusu (H.E.).....	67
Şekil 19. Yüksek grade'li diğer bir fallop tüp karsinomu (H.E.).....	67
Şekil 20. Yüksek grade'li bir fallop tüpü karsinomu olgusunda zayıf (+) BRCA1(Dako) boyanması.....	68
Şekil 21. Yüksek grade'li bir fallop tüpü karsinomu olgusunda BRCA2(Novus) ile izlenen negatif nükleer boyanma. Sağ üst-orta alanda bulunan lenfositlerdeki kuvvetli nükleer pozitiviteye dikkat ediniz.....	68
Şekil 22. BRCA2 (Novus) ile negatif nükleer boyanma gösteren başka bir fallop tüpü karsinomu olgusu. Solda kontrol doku kabul edilen kuvvetli nükleer pozitif boyanma gösteren lenfosit topluluğu izlenmekte.....	69
Şekil 23. Yüksek grade'li tuba karsinomu olgusunda BRCA2 (Novus) ile % 50'nin altında nükleer boyanma izlenirken stromadaki reaktif lenfositlerde % 50'nin üzerinde nükleer pozitivite dikkati çekmektedir.....	69
Şekil 24. Yüksek grade'li over seröz adenokarsinoma olgularında BRCA2 (Novus) nükleer boyanma yüzdesi ile yaşam statusu karşılaştırılması.....	70
Şekil 25. Grade I meme karsinomu olgusunda BRCA1 (DakoCytomation) ile kuvvetli (+++) sitoplazmik boyanma.....	73
Şekil 26. Grade II meme karsinomu olgusunda BRCA1(DakoCytomation) ile orta şiddette (++) sitoplazmik boyanma.....	74
Şekil 27. Grade III meme karsinomu olgusunda BRCA1 (DakoCytomation) ile hem kontrol doku olan lenfositik infiltratta hem de tümöral dokuda orta şiddette(++) pozitif sitoplazmik boyanma.....	74
Şekil 28. Over seröz borderline tümör olgusunda BRCA1 (Neomarker) ile % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma.....	77
Şekil 29. Başka bir over seröz borderline tümör olgusunda BRCA1 (Neomarker) ile % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma.....	77

Şekil 30. Over seröz kistadenokarsinoma olgusunda BRCA1 Neomarker ile kontrol stromal hücrelerde % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma izlenirken tümörde % 50'nin altında nükleer boyanma izlenmektedir.....	78
Şekil 31. Over seröz kistadenokarsinoma olgusunda BRCA1(Neomarker) ile izlenen % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma.....	78
Şekil 32. Cildi infiltre etmiş bir meme karsinomu olgusunda BRCA (Neomarker) ile üstte izlenen epidermis bazal tabakasında % 50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma saptanırken tümörde % 50'nin altında nükleer pozitivite dikkati çekmekte.....	80
Şekil 33. BRCA1(Neomarker) ile % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma izlenen bir grade II meme karsinomu olgusu.....	81
Şekil 34. BRCA1(Neomarker) ile çere dokudaki lenfositik infiltratta % 50'nin üzerinde nükleer pozitivite mevcutken tümörde negatif boyanma izlenmekte.....	81
Şekil 35. Grade II meme karsinomu olgusunda BRCA1 (Neomarker) ile % 50 ve üzeri nükleer pozitif boyanma.....	82
Şekil 36. Grade III meme karsinomu olgusunda BRCA1(Neomarker) ile gözlenen negatif nükleer boyanma.....	82
Şekil 37. BRCA2 (Novus) ile over seröz papiller karsinom olgusunda % 50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma.....	85
Şekil 38. BRCA2 (Novus) ile over borderline seröz tümörde % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma.....	85
Şekil 39. BRCA2 (Novus) ile borderline seröz tümörde % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma.....	86
Şekil 40. Over seröz adenokarsinom olgusunda izlenen BRCA2(Novus) ile % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma.....	86
Şekil 41. Başka bir over seröz adenokarsinoma olgusunda BRCA2(Novus) ile gözlenen % 50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma.....	87
Şekil 42. Başka bir over seröz adenokarsinoma olgusunda hem kontrol stromal dokuda hem de tümörde % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma.....	87
Şekil 43. Grade III meme karsinomu olgusu.....	89

Şekil 44. Grade III meme karsinomu olgusunda BRCA2 (Novus) ile izlenen % 50'nin altında nükleer pozitivite. Stromadaki lenfositik infiltratta % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma izlenmekte.....	90
Şekil 45. BRCA2 (Novus) ile stromadaki lenfositik infiltratta % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma izlenirken grade III meme karsinomunda % 50'nin altında nükleer pozitiflik dikkati çekmektedir.....	90
Şekil 46. Yüksek grade'li meme karsinomu olgusunda BRCA2(Novus) ile % 50'nin altında nükleer pozitif boyanma.....	91

KISALTMALAR

WHO	: World Health Organization
NOS	: Spesifiye edilmemiş
APST	: Atipik proliferatif seröz tümör
HNPPC	: Hereditary nonpolyposis colon cancer
DCIS	: Ductal carcinoma in situ
T	: Primer tümör
N	: Bölgesel lenf nodları
PN	: Patolojik klasifikasyon
M	: Uzak metastaz
G	: Histopatolojik grade
ATM	: Ataksi Telenjektazı Mutasyonu
FRR	: Familyal rölatif risk
SIR	: Standardize insidans oranı
PCR	: Polymerase chain reaction
RT – PCR	: Real time polymerase chain reaction

ÖZET

BRCA1 ve BRCA2 herediter meme-over kanser sendromlarının yaklaşık % 25'inden sorumlu tümör süpresör genlerdir. Over, tuba, meme kanseri açısından risk altındaki kişiler ise bu genlerde germline mutasyona sahiptirler.

Bu çalışmada, erken yaşta görülen meme-over karsinomu olgularında BRCA1 ve BRCA2 gen ürünlerindeki değişikliklerin immünohistokimyasal olarak belirlenmesi, bulgularla tümör biyolojik davranışı ve derecesi arasındaki olası korelasyonların vurgulanması amaçlanmıştır. 50 yaş altı 48 meme, 49 over, 4 tuba karsinomu olgusu çalışmaya dahil edildi. BRCA1 için C ve N terminal uçlarına uyan iki ayrı antikor kullanıldı. BRCA1 (Neomarker) antikoru ile over karsinomu serisinde eksitus olgularında % 70 oranında nükleer antijen kaybı izlendi. Evre IV olgularda eksitusların tamamında antijenik kayıp mevcuttu. Aynı antikor ile meme grubunda tümör derecesi ile immün boyanma arasında belirgin korelasyon gözlenmedi.

BRCA2 antikoru ile over karsinomu serisinde Evre III ve IV eksitus olgularının % 61.5 ve % 100'ünde antijenik kayıp gözlendi. Tuba karsinomu olgularının tamamında boyanma fokal veya negatifti. Bu antikor ile eksitus meme olgularının % 75'inde nükleer antijenik reaksiyonda azalma görüldü. Bu bulgular, meme karsinomlarında, BRCA2'nin tümör derecesi, over, meme ve tuba karsinomlarında prognoz ile ilgili bilgi verebileceğini gösterdi.

BRCA1 (Dako) antikoru ile tüm olgularda boyanma yoğunluğuna göre yapılan değerlendirmede evre, grade ve yaşam statusu ile herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Over seröz borderline tümör grubundaki 7 olgunun tamamında her üç antikorla da yaygın boyanma görüldü.

Genel olarak immünohistokimyasal boyanma paternleri, BRCA1 ve BRCA2 için nükleer boyanmanın fizyolojik fenotipi temsil ettiğini ve iyi prognozla ilişkili olduğunu, boyanma azlığının ise yüksek grade ve kötü prognozla seyrettiğini desteklemektedir. Bu bulguların moleküler tekniklerle korelasyonu önemli bilgiler verecektir.

Anahtar Kelimeler: Herediter meme over kanser sendromu, BRCA1, BRCA2, İmmünohistokimya

ABSTRACT

Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 tumor suppressor genes increase the susceptibility to breast, ovarian and tubal carcinomas and are responsible in about 25% of hereditary breast-ovary syndromes.

The aim of this study is detection of gene products of BRCA1 and BRCA2 in breast, ovary, and fallopian tube cancers in younger patients using the immunohistochemical technique and to search the probable correlation between the results and the tumors' biological behavior and grade.

Forty-eight breast, 49 ovarian and 4 tubal carcinomas diagnosed at age of 50 or below included in this study. For BRCA1 two different antibodies directed to C and N terminal ends were used. Using BRCA1 (Neomarker) antikor, antigenic loss was detected in 70% of the ovarian tumors of deceased patients. In all Stage IV deceased patients, the tumors showed nuclear antigenic negativity. Using the same antikor, no correlation was detected between the tumor grade and immunostaining status. In ovarian carcinomas, the tumors from Stage III and IV deceased patients stained weakly and focally for BRCA2. All the fallopian tube carcinomas were negative or focally positive for the same antikor. In deceased breast tumor patients, an antigenic loss was present in 75% of the cases. These features supported the potential prognostic significance of BRCA2 in breast, ovary and fallopian tube carcinomas.

Using BRCA1 (Dako) antikor, the evaluation of the intensity of the immunostaining detect no correlation between the stage and the life status of the patients and grade of the tumor in all groups. Seven cases of ovarian serous borderline tumors showed diffuse immunoreaction for all three antibodies.

In general, immunostaining patterns observed in this study showed that nuclear immune reaction for BRCA1 and BRCA2 represents a physiological phenotype and is associated with a better prognosis, whereas, antigenic loss for these proteins is common in high grade tumors and can be used as a bad prognostic feature. The correlation of these findings with molecular techniques can lead important data.

Key Words: Hereditary breast-ovarian cancer syndrome, BRCA1, BRCA2 and immunohistochemistry.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme ve over karsinomlarının görülme sıklığı, tüm dünyada giderek artmakla birlikte görülme yaşı küçülmektedir. Asemptomatik kadınların memelerinin fizik ve mammografik muayenelerinden oluşan kitle tarama programlarında her 1000 kadından 6'sında kanser saptanmaktadır. İnsidansın mevcut hızına göre her 10 kadından 1 tanesinde 70 yaşından önce meme karsinomu gelişir¹. Meme kanseri, kadınlarda kansere bağlı ölüm sebeplerinin başında gelir ve ABD'de her yıl 40 000 kişinin yaşamına son vermesi beklenmektedir². Over kanserleri kadın genital organ kanserlerinin % 30'unu teşkil eder ve tüm diğer pelvik jinekolojik kanserler içinde en fazla ölüme sebep olan tümörlerdir. Yaşa bağımlı insidans coğrafi değişkenlik göstermektedir örneğin birçok Güneydoğu Asya ve Afrika ülkesinde her 100 000 kadında 2'den az yeni olgudan bahsedilirken, Kuzey ve Doğu Avrupa ülkesinde 15'den fazla yeni olgu bildirilmektedir.

Non-famlyal olguların etyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Multiparite ve oral kontraseptif kullanımının koruyucu etkisi bilinmekle birlikte, Batı tipi yaşam biçiminin ve obesitenin risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır. Birçok epidemiyolojik araştırma pozitif aile öyküsü ile ilişkili riski belirlemeye çalışmış ve birkaç çalışma ailesel kümelenmeye işaret etmiştir. BRCA1 ve BRCA2 başta olmak üzere bir takım spesifik genlerin genetik eğilimde rolü olduğu saptanmıştır³.

Genetik eğilim ise özellikle son yıllarda meme kanseri etyolojisinde önemli rolü olduğu vurgulanan bir faktördür. 50 yıldan fazla bir süredir, meme kanseri için pozitif aile öyküsü olan kadınların bu hastalığı geliştirme açısından artmış risk altında oldukları hakkında birçok kanıt birikmektedir. BRCA1 ve BRCA2 herediter over ve meme kanser sendromlarından sorumlu tümör süpresör genlerdirdir. BRCA1 ve BRCA2 genleri, DNA hasarına karşı oluşan hücresel yanıtta rol oynayan proteinleri kodlarlar, hücre siklusunda negatif regülatör olarak fonksiyon görürler ve neoplastik progresyonun aktif inhibitörüdürler⁴.

BRCA1 geni kromozom 17q21 kromozomu üzerinde lokalizedir. 24 eksonu vardır (22 kodlama eksonu, alternatif 5'UTR eksonları, 1a ve 1b). BRCA1'in ekson 11'i (3.4 kb), 1863 amino asitlik proteinin % 61'ini kodlar³.

BRCA2, kromozom 13q12.3'te lokalizedir. 27 eksondan oluşmuştur, en büyüğü (4.9 kb) ekson 11'dir. Geniş bir dizi insan dokusu, en yüksek oranda meme ve timus olmak üzere, BRCA1'inkine çok benzer bir paternle, BRCA2 exprese ederler. Daha az oranda ise akciğer, over, cilt ve dalakta bulunur³.

Bu genlerdeki mutasyonlar meme kanseri riskini büyük ölçüde artırmaktadır. Gerçekte normal genetik yapının bir parçası olarak herkes bu genleri taşır, meme kanseri açısından risk altındaki kişiler ise bu genlerde mutasyona sahiptirler. BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar, heterozigot taşıyıcılar için meme ve over kanseri açısından kuvvetli predispozan faktördürler. Penetransları oldukça fazla değişkenlik gösterir. Sporadik over kanserlerinde ise azalmış BRCA1 ekspresyonu rapor edilmiştir⁶. BRCA1/2 mutasyon taşıyıcıları için 70 yaşına kadar over kanseri geliştirme riski % 11-40 olarak hesaplanmıştır. Borderline tümörlerde ise BRCA mutasyonu saptanmamıştır⁷.

Meme kanseri coğrafi bir dağılım gösterir fakat gerçekte bu bir coğrafi dağılım değil, bir ırk dağılımıdır. Meme kanseri birçok diğer insan neoplazmından daha fazla oranda ailesel gruplaşma gösterir². Kalıtsal kanser eğilimi, özellikle meme ve kadın genital organ kanserlerinde, belirgin risk olarak tanımlanmaktadır. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 5-10'u, 35 yaş altında ortaya çıkanların ise % 25-40'ı ile over kanserlerinin % 2-5'i genetik eğilime bağlıdır. Meme kanserli tüm kadınların % 3-8'inde BRCA1/2 genlerinde mutasyon saptanmıştır ve herediter meme kanseri vakalarının çoğundan da bu genler sorumludur⁸. Meme ve kadın genital organ kanserlerinde, kalıtsal kanser eğilimi, önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. Birçok kalıtsal tümör sendromunda altta yatan germline mutasyonu ortaya konmuştur ki bu, genetik testler sonucunda risk altındaki aile bireylerine danışmanlık yapıp ilgili hastalığın ortaya çıkışını tahmin etmeye izin verir. Germ hücrelerini etkileyen mutasyonlar sonraki kuşaklara iletilir ve kalıtsal hastalıklara neden olabilir. Somatik hücrelerdeki mutasyonlar ise sonraki kuşaklara aktarılmaz, ancak kanser ve bazı konjenital malformasyonlara neden olduklarından önemlidirler⁹.

Genetik temel, tümör süpresör ve DNA tamir genlerindeki mutasyonal inaktivasyondur. Bu tür gen mutasyonları, mendelien kalıtsal paternini izler ve genellikle en sık hedef organlar olan meme ve over için önemli kanser riski teşkil ederler. Ek ailesel kümelenmeler gözlemlenmiştir fakat sorumlu genler henüz ortaya konmamış olup multigenik

geçiş de sözkonusu olabilir³. Tüm meme kanseri olgularının % 1'inden azı sendromiktir. Şu sendromlarla ilişkili olabilirler;

- Cowden sendromu
- Herediter difüz gastrik kanser sendromu
- Li-Fraumeni sendromu
- Peutz-Jeghers sendromu
- Bloom sendromu
- Werner sendromu
- Xeroderma pigmentosum¹⁰

BRCA1 sendromu, otozomal dominant geçişli, BRCA1 geninde mutasyonlara bağlı olarak, meme ve over tümörlerine karşı belirgin artmış eğilim görülen kalıtsal tümör sendromudur. Ek organ tutulumları, kolon, karaciğer, endometrium, servix, fallop tüpleri ve peritonu içerir. Erken ortaya çıkan meme kanserine karşı belirgin artmış eğilim ve erkek meme kanseri yanı sıra daha az sıklıkla da pankreatik ve over kanser gelişimi için ek risk faktörü olan, otozomal dominant geçişli kalıtsal tümör sendromudur. Arasına da BRCA2 gen mutasyonları, cilt melanomaları, safra kesesi ve bilier duktus tümörleri ve fallop tüp karsinomları ile ortaya çıkarlar.

Kuvvetli aile öyküsü olan olgularda mutasyon oranı, BRCA1 için % 16-26, BRCA2 için % 7-13 arasında değişir².

50 yıldan fazla süredir, pozitif aile hikâyesi olan kadınların meme kanseri geliştirme riskinin arttığına dair kanıtlar toplanmaktadır ve nerdeyse her çalışma, meme kanserli hastaların kadın akrabalarında anlamlı risk artışı saptamıştır⁶. Son zamanlarda yayınlanmış 74 makalenin derlemesinde, meme kanseri için ailesel relatif risk, birinci derece akrabalarda hastalık mevcutsa 2.1, kızkardeşte varsa 2.3, annede ise 2.0, hem kızkardeş hem anne etkilenmişse 3.6 olarak ölçülmüştür.

Birinci derece akrabaları 50 yaşın altında meme kanseri geliştiren kişilerde ise 50 yaşından önce meme kanseri geliştirme riski 3.3 olarak saptanmıştır¹¹.

493 over kanserli ve 246 kontrol olgunun ailelerinde yapılan popülasyon bazlı kontrol olgu çalışmasında, Schildkraut ve Thompson, birinci derece akrabalarda ovaryan kanser için 3.6'lık bir risk artış oranı rapor etmiştir¹².

Hereditör meme/over kanseri görülen ailelerin % 80'inde BRCA1 ve BRCA2 genlerinde mutasyon saptanmıştır¹³. Şu ana kadar, BRCA1'de 500, BRCA2'de 300'den fazla mutasyon dekümante edilmiştir¹⁴. BRCA1/2 mutasyonu taşıyan kadınların 70 yaşına kadar % 85 meme kanseri, % 60 over kanseri geliştirme riski vardır¹⁵.

Son yıllarda, meme kanserinin hem tedavisi hem de korunma yöntemi olarak, ovaryan ablasyon, bir yüzyıl önceki ilk kullanımından sonra bir terapötik modalite olarak yeniden gündeme gelmiştir¹⁶.

Bilateral salpingoooferektomi, BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında meme kanseri gelişme riskini efektif olarak % 50'ye kadar azaltmaktadır¹⁷.

Yakın tarihte yapılan iki çalışmada, risk azaltıcı salpingoooferektomi uygulanan BRCA mutasyon taşıyıcılarında, % 2.5 oranında okkült malignensi rapor edilmiştir¹⁷.

Profilaktik mastektomi de hem aile hikâyesi olan hem de BRCA1/2 mutasyonuna sahip kişilerde risk redüksiyonu sağlamaktadır¹⁸.

Türk popülasyonunda BRCA ilişkili sporadik meme ve over karsinomunun geniş olarak araştırılmamış olduğunu gözlemleyip, bölümümüzde de son yıllarda meme ve over kanserlerindeki yaş ortalamasının giderek azaldığını saptamamız üzerine, Çukurova yöresindeki etnik çeşitliliği de göz önüne alarak, erken yaşta görülen meme-over karsinomu olgularında BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonları saptamada immünohistokimyanın rolünü araştırdık. Aynı zamanda profilaktik ooferektomi ve mastektomi gibi dünyada uygulanmaya başlanmış profilaktik prosedürlere kapı aralamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Anatomisi, Embriyolojisi Ve Histolojisi

Meme, msklokonnektif doku yatağına oturmuş, fibroadpe doku ile sarılı bir gland sisteminden ibarettir. M.pectoralis major, m. serratus anterior ve m.obliquus abdominus externus kaslarının üzerine oturmuşlardır. Genellikle 2.-6. kostalar arasında ve midaksiller hat ile sternum arasında yer alırlar.

Gland epidermis ile örtülüdür. Santral yerleşimli meme başı (papilla mammae), areola mammae denilen sirküler, pigmente alan ile vrilidir. Meme başı tepesi, apertura ductuli lactiferi denilen 15-20 delikle delinmiştir. Areolada deri altı dokusu yoktur, yüzeyinde glandula areolares denilen yağlı salgı yapan bezler vardır. Ayrıca bu bölgede sirküler ve longitudinal dizilmiş düz kaslar mevcuttur. Meme başı ve areola duyu sinirleri bakımından çok zengindir.

Meme glandları 15-20 tanedirler. Meme başı etrafında radier olarak dizilmişlerdir. Bu bezleri lig. Suspensorium mammae (Cooper ligamentleri) tam olmayarak birbirinden ayırırlar. Her gland bir lobu oluşturur ve her lob ayrı bir ductus lactiferous ile meme başına açılır. Bunlar meme başına gelmeden önce genişleyerek sinus laktiferousları oluştururlar. Gland, dens interlobar fibröz septa ile ayrılmış 15-25 lobdan oluşur. Her lob, meme parankiminin fonksiyonel nitini temsil eden lobüllere ayrılır.

Memenin arterleri, internal ve external mammarian ve interkostal arterlerin dallarıdır. Yüzeyel venleri, v.thoracica interna, v.aksillaris ve v.interkostalis'lere dökülürler. V.interkostalisler vertebral venöz sistemle bağlantıda olduğundan, bu yol meme tümörlerinin kemiklere ve sinir sistemine metastaz yapmasına sebep olur.

Lenfatik sistem yapısının ise tümör disseminasyonunda direkt etkisi vardır. Meme lenfatik sistemi, kütanöz ve parankimal olarak ikiye ayrılır. Kütanöz lenfatik sistemin lateral grubu, nodi lymphatici pectoralise, süperior grubu, nodi lymphatici pectoralise, Rotter lenf nodları aracılığıyla da subclavian nodlara, medial grup, nodi lymphatici parasternalise ve karşı memeye, inferior grup ise karın ön duvarı ve karaciğer lenfatiklerine dökülür.

Meme dokusunun morfolojik lezyonlarının anlaşılması ve doğru yorumlanması için, normal histolojik yapılarının ve bunların embriyolojik orijinlerinin bilinmesi gerekir. Erken embriyo, her iki midsagital plan boyunca, aksiler bölgeden inguinal bölgeye uzanan, ventral, lineer ektodermal kalınlaşma oluşturur. Embriyolojik gelişimin dokuzuncu haftasından itibaren, bu çıkıntılar yalnızca pektoral bölgede kalırlar. Burada ektoderm daha da kalınlaşır ve alttaki mezenkime ilerleyen solid hücre kordonları oluşturur. Embriyonik periodun sonuna doğru, bu kordonlar çukurlaşır ve ileride oluşacak meme gland parankimini oluşturur: laktiferöz sinüs, laktiferöz duktuslar ve sekretuar alveoller. Meme glandının stromasını ise lobar glandüler formasyonların etrafındaki doku oluşturur.

Ultrastrüktürel olarak, glandüler sistemin duvarları, bir bazal lamina, kesintili bir myoepitelyal hücre tabakası ve iki kolumnar hücre tabakasından oluşur. Kolumnar hücreler, luminal yüzeylerinde çok sayıda mikrovillus, myoepitelyal hücreler ise sitoplazmalarında abondan kontraktıl fibriler apparatuslar içerirler.

Gestasyon sırasında, fetal meme glandı, maternal orijinli hormonal stimulasyona bağlı olarak, doğum sonrası regrese olacak olan sekretuar aktivite işaretleri gösterir. Pubertede, hormonların etkisi altında, dişi meme glandı, en son maturasyonuna kavuşur: laktiferöz kanal sisteminin gelişimi ve çevreleyen konnektif ve adipöz doku proliferasyonu ile eşzamanlı oluşan lobülasyon prosesi.

Matür bir kadında, meme glandı, hormonal siklus etkilerine cevap verir; östrojenik fazda glandüler sistem hücresel proliferasyona girer, siklusun sonunda ise belirgin sekretuar aktivite görülür. Bu değişikliklerle bağlantılı olarak, siklusun yaklaşık sonuna doğru, intralobüler konnektif doku sıvı bağlayarak kapasitesini artırır.

Laktasyon periodu sırasında, değişik hormonların etkisi altında, asiner hücreler belirgin sekretuar differansiasyona giderken lobüller genişler ve sayıca artar. İnterlobüler septalar belirgin olarak inceler^{19,20}.

2.2. Over Anatomi, Embriyoloji Ve Histolojisi

Overler, ovoid görünümde, dens, gri-ten renkli organlardır. Her biri yaklaşık 3 cm uzunluğunda ve 5-8 gr ağırlığındadır. Ovülasyon ve gebelik sırasında volümleri artar. Kesit yüzünde değişik boyutlarda folliküller ve korpus luteum izlenebilir. Atrofik postmenapozal

over ise küçük, sert ve gri beyaz renktedir. Korteks ve medulla olarak iki bölüme ayrılır. Korteks, dar bir intersellüler ara madde içinde sıkıca paketlenmiş, fibroblast benzeri spindle hücrelerden oluşur. Dış kortekste değişik matürasyon evresinde folliküller bulunur. Bir yetişkin korteksinde aynı zamanda değişken yaşta korpus luteum ve korpus albicans mevcuttur. Medulla ise daha gevşek düzenlenmiş bir mezenkimal dokudan oluşur ve damar ve sinirler çevresinde, yuvarlak-poligonal, epitelyal görünümlü küçük hücre kümeleri içerebilir.

Gonadın, primitif ambisexual fazının kalıntıları olduğu düşünülen bu hilus hücreleri, steroid üretirler ve testisin interstisyel hücrelerine benzerler. Overlerin dış yüzeyleri, ince bir bazal membran üzerine dizili mezotelyal kökenli küboidal bir hücre tabakası ile döşelidir (over yüzey epiteli).

Gestasyonun dördüncü haftasından itibaren, primordial germ hücreleri, yolk sak duvarında izlenmeye başlarlar. Beşinci ve altıncı haftadan itibaren, ürogenital tomurcuğa göç ederler. Ürogenital tomurcuğun mezodermal epiteli, gonadın epitelinin ve stromasını oluşturmak üzere prolifer olmaya başlar. Endodermal orijinli, bölünen germ hücreleri, overi oluşturmak üzere, bu prolifer epitelyal hücrelerle birleşir^{9,19,20}.

2.3. Meme Tümörlerinin WHO Klasifikasyonu

Epitelyal Tümörler

Invaziv duktal karsinom, NOS-Spesifiye edilmemiş

Mikst tip karsinom

Pleomorfik karsinom

Osteoklastik dev hücreli karsinom

Koryokarsinomatöz özellikler içeren karsinom

Melanotik özellikler içeren karsinom

Invaziv lobüler karsinom

Tübüler karsinom

Invaziv kribriform karsinom

Medüller karsinom

Müsinöz karsinom ve abondan müsin içeren diğer tümörler

Müsinöz karsinom

Kistadenokarsinom ve kolumnar hücreli müsinöz karsinom
Taşlı yüzük hücreli karsinom
Nöroendokrin tümörler
Solid nöroendokrin karsinom
Atipik karsinoid tümör
Küçük hücreli karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Invaziv papiller karsinom
Invaziv mikropapiller karsinom
Apokrin karsinom
Metaplastik karsinomlar
Pür epitelyal metaplastik karsinomlar
Skvamöz hücreli karsinom
Spindle hücre metaplazili adenokarsinom
Adenoskuamöz karsinom
Mukoepidermoid karsinom
Mikst epitelyal / mezenkimal metaplastik karsinomlar
Lipidden zengin karsinom
Sekretuar karsinom
Onkositik karsinom
Adenoid kistik karsinom
Asinik hücreli karsinom
Glikojenden zengin şeffaf hücreli karsinom
Sebase karsinom
İnflamatuar karsinom
Lobüler neoplazi
Lobüler karsinoma in situ
İntraduktal proliferatif lezyonlar
Usual duktal hiperplazi
Flat epitelyal atipi

Atipik duktal hiperplazi
Duktal karsinoma in situ
Mikroinvaziv karsinom
Intraduktal papiller neoplaziler
Santral papillom
Periferal papillom
Atipik papillom
İntraduktal papiller karsinom
İntrakistik papiller karsinom
Benign epitelyal proliferasyonlar
Adenozis içeren varyantlar
Sklerozing adenozis
Apokrin adenozis
Blunt duktus adenozis
Mikroglandüler adenozis
Adenomyoepitelyal adenozis
Radial skar / kompleks sklerozan lezyon
Adenomalar
Tübüler adenoma
Laktasyon adenomu
Apokrin adenoma
Pleomorfik adenoma
Duktal adenoma

Myoepitelyal Lezyonlar

Myoepitelyozis
Adenomyoepitelyal adenozis
Adenomyoepitelyoma
Malign myoepitelyoma

Mezenkimal Tümörler

Hemanjioma

Anjiomatozis

Hemanjioperisitom

Psödoanjiomatöz stromal hiperplazi

Myofibroblastom

Fibromatozis (Agresif)

İnflamatuvar myofibroblastik tümör

Lipom

Anjiolipom

Granular hücreli tümör

Nörofibrom

Schwannom

Anjiosarkom

Liposarkom

Rabdomyosarkom

Osteosarkom

Leiomyom

Leiomyosarkom

Fibroepitelyal Tümörler

Fibroadenom

Phyllodes tümör

Benign

Borderline

Malign

Periduktal stromal sarkom, low grade

Meme hamartomu

Meme Başı Tümörleri

Nipple adenom

Syringomatöz adenom

Meme başının Paget hastalığı

Malign Lenfoma

Diffüz büyük B hücreli lenfoma

Burkitt lenfoma

MALT tipi extranodal marjinal zon B hücreli lenfoma

Foliküler lenfoma

Metastatik Tümörler

Erkek Meme Tümörleri

Jinekomasti

Karsinom

İnvaziv

İn situ ⁵

2.4. İnvaziv Meme Karsinomu

2.4.1 Tanım

Çevre dokulara invazyon ve uzak organlara belirgin metastaz eğilimi ile karakterize bir grup malign epitelyal tümördür. Büyük çoğunluğu adenokarsinomlardır ve meme parankim epitelinden, özellikle de terminal duktus lobüler ünit (TDLU) ten köken aldıklarına inanılır. Meme karsinomları, belirgin prognostik veya klinik karakterlere sahip, geniş bir dizi morfolojik fenotip ve spesifik histopatolojik tipler sergilerler³.

2.4.2. Epidemiyoloji

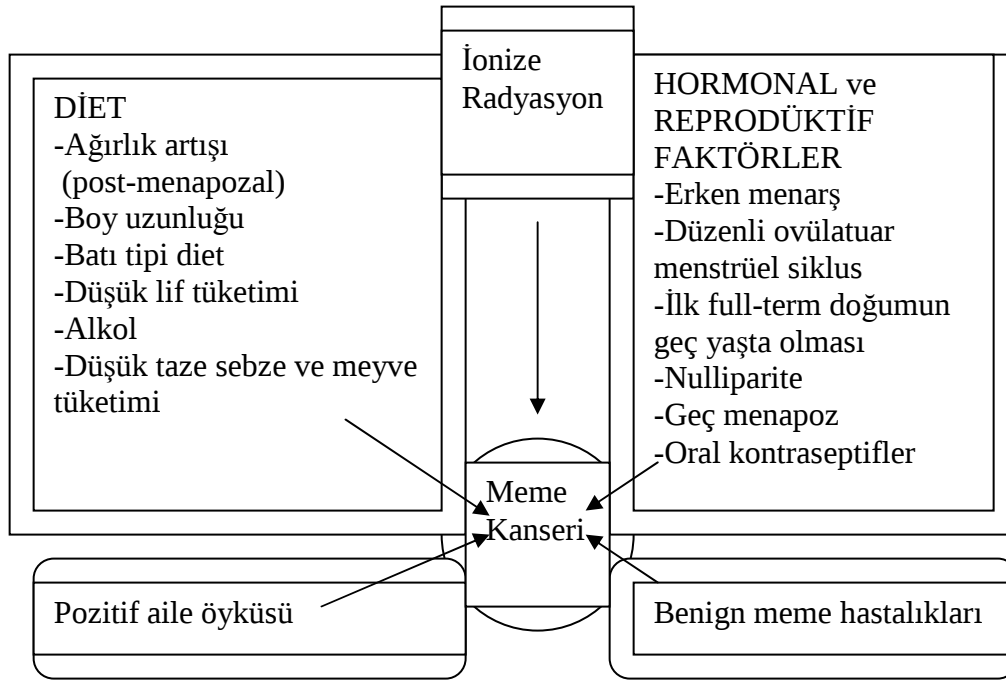
İnvaziv meme kanseri, kadında en sık görülen kanserdir. Meme kanseri insidansı, birçok epitelyal tümör gibi, yaşla birlikte hızla artmaktadır. Tüm kadın kanserlerinin % 22'sini, gelişmiş ülkelerde ise % 26'sını oluşturur. Kuzey Amerika ve Avrupa ülkeleri ile

Avustralya yüksek risk altındaki ülkeler olup bu coğrafi lokalizasyonlarda, 75 yaş altındaki kadınların % 6'sında invaziv meme kanseri görülmektedir. Meme kanseri riski, daha az gelişmiş ülkelere sahip Afrika, Güney ve Doğu Asya'da ise zengin ülkelerdekini üçte biri kadardır. Düşük insidansa sahip tek zengin ülkenin Japonya olduğu bildirilmektedir.

Erken 1980'lerden itibaren hastalık riski, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yükselmektedir³.

2.4.3. Etiyoloji

Meme kanseri etiyojisi multifaktoriyeldir, diyeti, reproduktif faktörleri ve bunlarla ilişkili hormonal imbalansı içerir. Reprodüktif ve hormonal faktörler arasında erken menarş, geç menapoz, düzenli ovüler menstrüel sikluslar, oral kontraseptif kullanımı, nulliparite ve ilk full-term gebeliğin ileri yaşta olması yer almaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Meme Kanseri Etiyolojisinde Yer Alan Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki sex steroidleri (androjenler, östrojenler, progesteronlar) meme tümörü gelişmesinde önemli role sahiptir. Östrojen fazlalığı hipotezi esastır, meme kanseri riskinin direkt olarak meme dokusunun östrojen maruziyetine bağlılığını şart koşar. In vitro çalışmalar, östrojen fazlalığında, artmış meme hücre proliferasyonu ve apoptoz inhibisyonunu saptanmıştır. Hayvan çalışmaları, östrojen hâkimiyetinde meme tümör gelişimi oranlarında artış göstermişlerdir. Yüksek plazma testosteron, androstenedion, östron, östradiol ve düşük sex hormon bağlayıcı globulin seviyeleri gözlenen postmenapozal kadınlarda risk yüksektir.

Diğer bir majör teori, östrojen + progesteron hipotezidir²¹. Bu hipoteze göre tek başına östrojene maruz, ekzojen hormon kullanmayan postmenapozal kadınlara oranla, plazma ve dokularda östrojenle kombine progesteron yüksekliği saptanan kadınlarda risk daha yüksektir. Bu teori, folliküler fazla karşılaştırıldığında menstrüel siklusun luteal fazındaki meme epitel hücrelerindeki proliferasyon artışı ile desteklenmektedir.

Ekzojen hormon maruziyeti etyolojide rol oynayan başka bir önemli faktördür. İki majör tip hormonal bileşik meme kanseri ile ilişkili bulunmuştur: oral kontraseptifler ve menapozal hormon replasman tedavisi.

İnfertilite de, belki de emzirme işlemi olmamasından dolayı, risk faktörü gibi görünmektedir. Deskriptif epidemiyolojik bilgiler açıkça ortaya koymuştur ki meme kanseri, hayvansal yağ ve proteinden zengin yüksek kalorili dietle birlikte fiziksel aktivite yoksunluğu ile karakterize Batı tipi yaşam tarzını benimsemiş, zengin toplumların hastalığıdır. Bu yaşam stilini uzun süredir benimsemiş bölgeler (Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Avustralya), 70-90 yeni olgu / 100,000 popülasyon / sene gibi bir platoya ulaşmıştır. Fazla miktarda meyve ve sebze tüketimi meme kanseri riskini azaltmaktadır²². Adult ağırlık fazlalığı parsiyel olarak daha önceki yıllardaki total gıda alımını yansıttığından, artmış riskle ilişkilidir. Benzer olarak, yüksek vücut kitlesi, yine total yüksek kalori alımı veya kalori yakımı ile alımı arasındaki dengesizlik ile bağlantılı olduğundan postmenapozal meme kanseri ile ilişkilidir. Diyetteki total yağ, özellikle de doymuş hayvansal yağ miktarı da yine muhtemelen riski artırmaktadır. Kırmızı et, diğer bir risk faktörüdür. Birçok çalışmada istatistiksel olarak hepsinde anlamlı bulunmamakla birlikte, değişik et kullanım oranları olan ülkelerde, yüksek total ve kırmızı et alımı yüksek riskle ilişkili bulunmuştur. Bu konuda halen çözülmemiş sorular ise, pişirme

sırasında oluşan heterosiklik aminler veya pestisid kalıntılarının etkileridir. Fiziksel aktivite ve meme kanseri riski arasındaki ilişki menapozal statustan bağımsızdır. Fiziksel olarak aktif kadınlardaki azalmış risk yaklaşık % 20-40 kadardır. Fiziksel aktivite değişik popülasyonlarda benzer etkilere sahiptir. Tüm yaşam süresinceki fiziksel aktivite fazlalığı arzu edilen durum olsa da menapozdan sonra fiziksel aktivite artışının da vücut ağırlığı kontrolü ve meme kanseri risk redüksiyonu açısından faydalı olabileceğine dair yayınlar mevcuttur²³.

Alkol alımı da meme kanseri gelişimi için risk faktörüdür. Doz ilişkisi, düşük alım oranlarını da içermekle birlikte her gün alınan sayı ile ilişkili bulunmuştur²⁴. Hormon kullanımı ve genetik polimorfizm gibi diğer faktörler de riski modifiye edebilir. Sigara ile ve meme kanseri ilişkisi net değildir. Tütün, anti-östrojen özelliğinden dolayı potansiyel protektif bir faktör olarak görülmektedir²⁵.

Hiroshima veya Nagasaki'deki nükleer patlamaya özellikle puberteye yakın dönemde maruz kalan kadınların uzun dönem takiplerinde mem kanseri riskinde artma saptanmıştır. Benzer şekilde, tedavi veya tüberküloz takibi nedeniyle radyasyona maruz kalınması da artmış riskle ilişkilidir.

Yeni bir hipotez ise, gece çalışan kadınlarda sirkadian ritm bozulmasına bağlı risk artışı olduğunu savunmaktadır²⁶.

Son olarak, hayvan deneylerine dayanılarak, viral hipotez ortaya konmuştur. Farelerde, bir retrovirüs olan murin mamillar tümör virüsü, meme tümörlerinin bilinen bir sebebidir ve sütle anneden bebeğe geçer. ABD'deki bilgiler desteklememekle birlikte bir başka aday etken Epstein-Bar virüstür²⁷.

Diğer insan kanserlerinden daha fazla olmak üzere, meme kanseri sıklıkla ailesel kümelenme gösterir. Meme kanseri riskini oldukça yükselten iki yüksek penetrans geni, BRCA1 ve BRCA2 ortaya konmuştur³. BRCA1 ve BRCA2, genom integritesinin korunmasında görevli, hücre siklus kontrolünü, apoptozu ve DNA tamirini regüle eden tümör süpresör genlerdir. BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar, heterozigot taşıyıcılar için meme ve over kanseri açısından kuvvetli predispozan faktördürler. Penetransları oldukça fazla değişkenlik gösterir, bu da BRCA ilişkili kanser riskinin, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerle modifiye edilebileceğini göstermektedir.

2.4.4. İnvaziv Duktal Karsinom, NOS (Spesifiye Edilmemiş)

İnvaziv meme karsinomlarının en geniş grubunu oluşturur. Sinonimi infiltratif duktal karsinomdur. Lobüler veya tübüler karsinoma gibi spesifik bir klasifikasyona girecek yeterli karakteristik özellikleri göstermeyen heterojen bir tümör grubudur³.

Gros olarak değişmez bir şekilde solid bir tümör oluşturur. 10mm'nin altından 100mm'nin üzerine kadar değişken boyutlarda olabilir. İrregüler veya yıldızvari sınırları vardır, nodüler konfigürasyon gösterebilir. Genellikle, orta derecede veya kötü sınırlıdır, etraf dokudan keskin sınırla ayrılmaz. Lezyonun kompozisyonuna göre kesit yüzü görünümü değişir. Kistik değişiklik olağan değildir, nekroz veya kanama varsa görülebilir. Abondan fibrotik skiröz stromaya sahip tümörlerin kesit yüzü sert ve gri beyaz renklidir. Tebeşirimsi beyaz alanlar nekrozu, kalsifikasyonu veya elastozu temsil eder. Büyük oranda neoplastik ve inflamatuvar hücrelerden oluşan, daha az fibröz stromaya sahip karsinomalar, daha yumuşak ve ten rengi görülürler. Böyle hücreden zengin neoplazmlar kesit sırasında protrüde olurlar²⁸.

İnvaziv duktal karsinomanın histolojik görünümü heterojendir, olgudan olguya değişkenlik gösterir ve sıklıkla spesifik tümör tiplerinin gösterdiği yapısal düzenliliğe sahip değildir. Yapısal olarak tümör hücreleri, kordonlar, kümeler ve trabeküller halinde düzenlenmiş olabileceği gibi, dar bir stroma içeren solid veya sinsityal infiltratif patern de gösterebilirler. Olguların bir grubunda santral lümen içeren tübüler yapılar oluşturacak şekilde glandüler farklılaşma belirgin olabilir. Ara sıra tek tek dizilim halinde infiltrasyon veya targetoid özellikler görülebilir fakat invaziv lobüler karsinomanın tipik sitomorfolojik karakterleri yoktur. Karsinom hücreleri de değişken görünüm sergilerler. Sitoplazma sıklıkla geniş ve eozinofiliktir. Nükleus düzenli, uniform olabileceği gibi birden fazla belirgin nükleollü ve oldukça pleomorfik te olabilir. Mitotik aktivite de oldukça değişkendir. Olguların % 80 kadarında duktal karsinoma in situ (DCIS) odakları bulunabilir ve genellikle yüksek dereceli komedo tiptir. Stromal komponent de oldukça değişkendir, hücreden oldukça zengin fibroblastik proliferasyon, sınırlı bir alanda izlenen konnektif doku elemanları veya belirgin hyalinizasyon gösterebilir. Periduktal ve perivenöz dağılım gösteren elastosis odakları bulunabilir. Nekroz, genellikle fokal, nadir olgularda ise yaygındır. Olguların küçük bir kısmında belirgin lenfoplazmositoid infiltrasyon saptanabilir.

Tümörün % 10-49'unu duktal NOS patern oluşturuyor ve kalan kısım spesifik bir tip olarak tanımlanabiliyorsa, tümör mikst olarak tanımlanır; mikst duktal ve spesifik tip veya mikst duktal ve lobüler karsinom gibi.

Pleomorfik karsinom, adenokarsinom veya spindle ve skuamöz diferansiasyon gösteren adenokarsinom zemininde, tümör hücrelerinin % 50'den fazlasının pleomorfik ve bizar tümör dev hücrelerle karakterize olduğu yüksek dereceli duktal NOS karsinomanın ender bir varyantıdır³.

2.4.5. İnvaziv Karsinom Grade'lemesi (Derecelendirmesi)

Karsinomaların gradelenmesi diferansiasyonlarının bir göstergesidir. Başka bir şey belirtilmediyse derecelendirme tümörün invaziv kısmına sınırlıdır.

Nükleer grade, tümör nükleuslarının normal meme epitel hücrelerinin nükleusları ile karşılaştırılmasına dayanan sitolojik değerlendirmedir. Nükleer grade tümörün büyüme paternini değerlendirmesini içermediğinden bu prosedür yalnızca invaziv duktal karsinomaya değil meme karsinomalarının diğer subtiplerine de uygulanabilir. En çok kullanılan nükleer gradeleme sisteminden Black et al'un tanımladığı üç kategori vardır: iyi diferansiye, intermediyer ve kötü diferansiye. Bu sistemde nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı esas alınır. Current gradeleme sisteminde ise bunlar grade 1, 2 ve 3 olarak ifade edilir³.

Histolojik gradeleme, sitolojik diferansiasyon özellikleri yanı sıra, invazivduktal karsinomaların mikroskobik büyüme paternini tarif eder. En çok kullanılan histolojik gradeleme sistemi Bloom Richardsondur²⁸.

Kullanılan parametreler: tübül/gland formasyonu, nükleer pleomorfizm ve hiperkromazi ve mitoz sayısıdır. Birçok çalışma, invaziv meme karsinomunda, histolojik grade ile survey arasında anlamlı ilişki ortaya koymuştur.

Tümörün üç özelliği değerlendirilmektedir; glandüler differansiasyon göstergesi olarak tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı. Her faktörün ayrı ayrı değerlendirilmesini sağlamak için, 1-3'lü bir sayısal skorum sistemi kullanılmaktadır. Tübülleri ve glandüler asinileri değerlendirirken, yalnızca açık santral lümen gösteren yapılar sayılır. Nükleer pleomorfizm, nükleer boyut düzenliliği ve komşu meme dokusundaki normal epitel hücrelerinin şekilleri referans alınarak değerlendirilir. Nükleer kontür düzensizliği ile

nükleol sayı ve boyutu pleomorfizm skorunu değerlendirmede yardımcı ek bulgulardır. Mitotik figür değerlendirilmesi dikkat gerektirir, araştırmacı yalnızca belirgin mitotik figürleri saymalıdır; proliferasyondan çok apoptozu temsil ettiklerinden hiperkromatik ve piknotik nükleuslar gözardı edilmelidir. Mitotik sayım standardizasyon gerektirir, 10 büyük büyütme alanındaki total mitoz sayısı hesaplanır.

3-9 arası skorlar elde etmek üzere üç değer toplanır ve şu şekilde grade hesaplanır;

Grade 1- iyi differansiye: 3-5 puan

Grade 2-orta derecede differansiye: 6-7 puan

Grade 3-kötü differansiye: 8-9 puan²⁸

2.4.6. İnvaziv Duktal Karsinoma Evrelemesi

TNM Klinik Klasifikasyonu

Primer Tümör (T)

TX Primer tümör değerlendirilemiyor

T0 Primer tümör bulgusu yok

Tis Karsinoma in situ:intraduktal karsinoma, veya lobüler karsinoma in situ, veya meme başının Paget hastalığı

T1 Tümörün en geniş çapı 2 cm veya altı

T1mic Microinvazyonun en geniş çapı 0.1cm veya altı

T1a Tümörün en geniş çapı 0.1cm'den fazla fakat 0.5cm'den az

T1b Tümörün en geniş çapı 0.5cm'den fazla fakat 1cm'den az

T1c Tümörün en geniş 1cm'den fazla fakat 2cm'den az

T2 Tümörün en geniş çapı 2cm'den fazla fakat 5cm'den az

T3 Tümörün en geniş çapı 5cm'den fazla

T4 Tümör herhangi bir boyutta fakat göğüs duvarına veya cilde yayılım

T4a Göğüs duvarına yayılım

T4b Meme cildinde ödem veya ülserasyon, veya aynı memede satellit cilt nodülü

T4c T4a ve T4b birlikte

T4d İnflamatuar karsinoma

Bölgesel Lenf Nodları (N)

- NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 İpsilateral aksiler mobil lenf nodu metastazı
N2 İpsilateral aksiler fiske lenf nodu metastazı
N3 İpsilateral internal mammary lenf nodu metastazı

Patolojik Klasifikasyon (pN)

- p NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
p NO Bölgesel lenf nodu metastazı yok
p N1a Yalnızca mikrometastaz (0.2cm'den büyük değil)
p N1b 0.2cm'den daha büyük lenf nodu metastazı
p N1bi Bir ile üç arası lenf nodu metastazı, en geniş çapları 0.2cm'den fazla, 2cm'den az
p N1bii Dört veya fazla lenf nodu metastazı, en geniş çapları 0.2cm'den fazla, 2cm'den az
p N1biii Lenf nodu metastazında kapsül invazyonu, en geniş çap 2cm'den az
p N1biv En geniş çapı 2cm veya daha büyük lenf nodu metastazı
p N2 İpsilateral aksiler fiske lenf nodu metastazı
p N3 İpsilateral internal mammary lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M)

- MX Uzak metastaz varlığı değerlendirilemedi
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz (Supraklaviküler lenf nodu metastazı dahil)

Histopatolojik Tipler

Karsinoma, NOS (not otherwise specified)

Duktal

İntraduktal (in situ)

İnvaziv, predominant olarak intraduktal komponent

İnvaziv, NOS

Değişik spesifik tipler

Lobüler

İn situ

İnvaziv, predominant olarak in situ komponent

İnvaziv

Paget hastalığı

NOS

İntraduktal komponent içeren

İnvaziv duktal karsinoma içeren

İndiferansiye karsinoma

Histopatolojik Grade (G)

GX Grade değerlendirilemiyor

G1 İyi diferansiye

G2 Orta derecede diferansiye

G3 Kötü diferansiye

G4 İndiferansiye

Evre Gruplandırma

Tablo 1. İnvaziv Duktal Karsinoma Klinik Evrelendirmesi

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0

Tablo 1. İnvaziv Duktal Karsinoma Klinik Evrelendirmesi Devamı

Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	Herhangibir N	M0
EVRE IIIC Herhangibir	T	N3	M0
Evre IV	Herhangibir T	Herhangibir N	M1

2.4.7. BRCA1 Ve BRCA2 Mutasyonunu Sahip Hastalardaki Meme Kanserinin Patolojik Özellikleri

BRCA1 ve BRCA2 genlerinde mutasyona sahip hastalarda ortaya çıkan meme kanserleri, sporadik meme kanserlerinden ve non-BRCA famiyal meme kanserlerinden, morfolojik, immünofenotipik ve moleküller farklılıklar gösterirler. BRCA1 karsinomalarının çoğu, yüksek gradeli, yüksek proliferasyon indeksine sahip, ER ve HER2 negatif bir subtip olan bazal hücre fenotipindedir. Bazal keratinler, P-kadherin ve epidermal growth faktör reseptör gibi bazal ve myoepitelyal belirleyicilerin ekspresyonu sıktır. BRCA2 karsinomalarında ise bu fenotip nadirdir, sporadik kontrollere göre daha yüksek gradelidirler fakat daha fazla oranda ER ve PR pozitifler. Aynı zamanda tüm BRCA1/2 karsinomalarında BRCA1/2 heterozigosite kaybı görülür²⁹. BRCA1 ilişkili meme kanserlerinin, bu genetik değişime sahip olmayan hastalardaki kanserlerle karşılaştırıldığında daha sıklıkla medüller karsinomalar, atipik medüller karsinomalar ve yüksek gradeli invaziv duktal karsinomalar olduğuna dair genel bir fikirbirliği vardır. BRCA1 mutasyonu ile ilişkili kanserler, sporadik meme kanserlerinden daha fazla belirgin yüksek mitotik aktiviteye, daha fazla lenfositik infiltrasyona sahiptirler. Bu tümörlerde lezyon sınırları invazivden ziyade itici tarzda ve daha düzenlidir (pushing margin)¹⁹. Bunlara ek olarak, BRCA1 ilişkili tümörler, sporadik meme kanserlerine göre daha az sıklıkla östrojen-progesteron reseptörü pozitif, daha sıklıkla anöploid ve yüksek S-faz fraksiyonuna sahiptirler, daha fazla p53 proteini akümüasyonu gösterirler, sürpriz bir şekilde de daha az oranda HER2 pozitifler. Bununla birlikte

unutulmamalıdır ki bu özelliklerin hiçbiri, tek ya da kombinasyon halinde olsun, kanserin BRCA1 mutasyonu ile ilişkili olduğunu göstermez¹⁹.

BRCA2 ilişkili meme kanserlerinin rapor edilen histolojik özellikleri ise daha az tutarlıdır. Bir çalışma, diğer hastalardan belirgin olarak daha fazla oranda tübüler-lobüler grup kanserlerin (tübüler, lobüler, tübülolobüler ve invaziv kribriiform karsinomalar) görüldüğünü göstermiştir^{13,30}. Buna rağmen, başka bir grup, BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında tübüler karsinomanın daha az sıklıkla görüldüğünü bulmuşlardır³¹. Bazı araştırmacılar BRCA2 ilişkili kanserlerin daha yüksek histolojik gradeli olma eğiliminde olduğunu rapor ederken diğerleri kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında histolojik derecede belirgin bir fark bulamamışlardır^{32,33}.

Yapılan bir çalışmada, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlu karsinomalar karşılaştırılmış, uygulanan 37 immünohistokimyasal belirleyiciden 15'inde ekspresyon seviyelerinde belirgin değişiklikler gözlenmiştir P53, aktif kaspaz 3, vimentin ve bazal keratinler sitokeratin5/6 ekspresyonu, .BRCA2 karsinomalarından çok BRCA1 karsinomalarında saptanmıştır. BRCA1 karsinomalarının aksine BRCA2 karsinomalarının, daha yüksek oranda ER, PR,MDM2, siklin D1 ve D3, CDK4 ve CDKI, apoptotik belirleyici BCL2 ve luminal belirleyici CK8 eksprese ettikleri gözlenmiştir³⁴.

2.5. WHO- OVER Tümörlerinin Histolojik Klasifikasyonu

Yüzey Epiteli-Stromal Tümörler

Seröz tümörler

Malign

Adenokarsinoma

Yüzey papiller adenokarsinomu

Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)

Borderline tümörler

Papiller kistik tümör

Yüzey papiller tümörü

Adenofibrom, kistadenofibrom

Benign

Kistadenom

Papiller kistadenom

Yüzey papillomu

Adenofibrom ve kistadenofibrom

Müsinöz tümörler

Malign

Adenokarsinom

Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)

Borderline tümörler

İntestinal tip

Endoservikal tip

Benign

Kistadenom

Adenofibrom ve kistadenofibrom

Mural nodül içeren müsinöz kistik tümör

Pseudomikzoma peritonei ile birlikte müsinöz kistik tümör

Skuamöz differansiasyona sahip varyantlar içeren endometrioid tümörler

Malign

Adenokarsinom NOS (spesifiye edilmemiş)

Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)

Malign müllerien mikst tümör (karsinosarkom)

Adenosarkom

Endometrioid stromal sarkom

İndifferansiye ovaryan sarkoma

Borderline tümörler

Kistik tümör

Adenofibrom ve kistadenofibrom

Benign

Kistadenom

- Adenofibrom ve kistadenofibrom
- Şeffaf hücreli tümörler
 - Malign
 - Adenokarsinom
 - Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)
 - Borderline tümör
 - Kistik tümör
 - Adenofibrom ve kistadenofibrom
 - Benign
 - Kistadenom
 - Adenofibrom ve kistadenofibrom
- Transizyonel hücreli tümörler
 - Malign
 - Transizyonel hücreli karsinoma (non-Brenner tip)
 - Malign Brenner tümörü
 - Borderline
 - Borderline Brenner tümörü
 - Proliferatif varyant
 - Benign
 - Brenner tümörü
 - Metaplastik varyant
- Skvamöz hücreli tümörler
 - Skvamöz hücreli karsinom
 - Epidermoid kist
- Mikst epitelyal (komponentleri spesifiye et)
 - Malign
 - Borderline
 - Benign
- İndiferansiye ve klasifiye edilmeyen tümörler
 - İndiferansiye karsinoma

Adenokarsinom NOS

Seks Kord Stromal Tümörler

Granüloza-stromal hücreli tümörleri

Granüloza hücreli tümör grubu

Adult granüloza hücreli tümör

Jüvenil granüloza hücreli tümör

Tekom-fibrom grubu

Tekom NOS

Tipik

Luteinize

Fibrom

Sellüler fibrom

Fibrosarkom

Minör seks kord elemanları içeren stromal tümör

Sklerozan stromal tümör

Taşlı yüzük hücreli stromal tümör

Klasifiye edilmeyen (fibrotekoma)

Sertoli-stromal hücre tümörleri

Sertoli-Leydig hücreli tümör grubu (androblastom)

İyi diferansiye

Intermediate diferansiasyonlu

Heterelog elemanlı varyant (spesifik tip)

Kötü diferansiye (sarkomatoid)

Heterelog elemanlı varyant (spesifik tip)

Retiform

Heterelog elemanlı varyant (spesifik tip)

Sertoli hücreli tümör

Stromal-Leydig hücreli tümör

Mikst veya klasifiye edilmeyen hücre tipli seks kord stromal tümörler

Anüler tübüllü seks kord stromal tümörler

Gynandroblastom (komponentleri spesifiye et)
Klasifiye edilmeyen seks kord stromal tümör

Steroid hücreli tümörler

Stromal luteom

Leydig hücre tümör grubu

Hilus hücreli tümör

Leydig hücreli tümör, non-hiler tip

Leydig hücreli tümör, NOS

Steroid hücreli tümör, NOS

İyi diferansiye

Malign

Germ Hücreli Tümörler

Primitif germ hücreli tümörler

Disgerminom

Yolk sak tümörü

Poliveziküler vitellin tümör

Glandüler varyant

Hepatoid varyant

Embriyonal karsinom

Poliembriyoma

Non-gestasyonel koryokarsinom

Mikst germ hücreli tümör (komponentleri spesifiye et)

Bifazik veya trifazik teratom

İmmatür teratom

Matür teratom

Solid

Kistik

Dermoid kist

Fetiform teratom (homunculus)

Monodermal teratom ve dermoid kist ilişkili somatik tip tümörler

Tiroid tümör grubu
 Struma ovarii
 Benign
 Malign (spesifik histolojik tip)

Karsinoid grup
 İnsüler
 Trabeküler
 Müsinöz
 Strumal karsinoid
 Mikst

Nöroektodermal tümör grubu
 Ependimom
 Primitif nöroektodermal tümör
 Medulloepitelyoma
 Glioblastoma multiforme
 Diğerleri

Karsinom grubu
 Skvamöz hücreli karsinom
 Adenokarsinom
 Diğerleri

Melanositik grup
 Malign melanom
 Melanositik nevüs

Sarkom grubu (spesifik histolojik tip)

Sebase tümör grubu
 Sebase adenom
 Sebase karsinom

Pitüiter-tip tümör grubu

Retinal anlage tümör grubu

Diğerleri

Germ Hücreli Seks Kord Stromal Tümörler

Gonadoblastom

Malign germ hücre tümörlü varyant

Mikst germ hücreli-seks kord stromal tümör

Malign germ hücre tümörlü varyant

Rete Ovarii Tümörleri

Adenokarsinom

Adenom

Kistadenom

Kistadenofibrom

Diğer Tümörler

Küçük hücreli karsinom, hiperkalsemik tip

Küçük hücreli karsinom, pulmoner tip

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Hepatoid karsinom

Primer ovaryan mezotelyom

Wilms tümörü

Gestasyonel koryokarsinom

Hidatiform mol

Adenoid kistik karsinom

Bazal hücreli tümör

Ovaryan Wolffian tümör

Paragangliom

Mikzoma

Overe spesifik olmayan yumuşak doku tümörleri

Diğerleri

Tümör Benzeri Durumlar

Gebelik luteoması

Stromal hipertekozis

Stromal hiperplazi
Fibromatozis
Masif ovaryan ödem
Diğerleri

Lenfoid Ve Hematopoetik Tümörler

Malign lenfoma
Lösemi
Plazmositoma

Sekonder Tümörler ³

2.6. Seröz Adenokarsinom

2.6.1. Klinik Özellikler

En sık rastlanan over karsinom tipidir, malign over neoplazmlarının yaklaşık % 50'sini oluşturur. BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarında predominant tip over karsinomu papiller seröz adenokarsinomdur. Bunlar sıklıkla yüksek dereceli karsinomlardır, agresif seyrederler. Bu hastalardaki BRCA1 genindeki mutasyon sıklığı BRCA2'dekinden dört kat fazladır³⁵. En sık görüldüğü yaş grubu 45-65 arasındır. Hastaların % 70-84'ü, abdominal ve pelvik kavitelere yayılmış, ileri tümör evresi (FIGO evre II ve üzeri) ile asit veya büyük abdominal tümör kitlesine bağlı abdominal ağrı ve distansiyonla kliniğe başvurur. Gastrointestinal ve üriner semptomlar ile vajinal kanama diğer rastlanan semptomlardır.

Evre I tümörler genellikle rutin pelvik muayenede, asemptomatik kitle olarak ortaya çıkarlar. Hastaların yaklaşık % 90'ında serum CA-125 seviyeleri artmıştır. Postmenapozal hastaların % 18'inde serum inhibin seviyeleri artar ve tümörün çıkarılmasından sonra düşer³⁶.

2.6.2. Operatif Ve Gros Bulgular

Olguların üçte ikisi her iki overi de tutar. Evre I olguların % 40'ı bilateralidir. Hemen bütün ileri evre over karsinom vakaları peritoneal yüzeyler boyunca yayılır, evre II'de pelvik periton, evre III'te barsaklar ve diğer abdominal organ yüzeyleri tutulur. Eksternal yüzeyin değerlendirilmesi evreleme için çok önemlidir, bu hem cerrah hem patolog tarafından yapılır.

Evre III hastalarda sıklıkla omental tutulum vardır ve ilerlemiş olgularda solid tümöral kitle şeklinde ortaya çıkar.

Lenf nodu metastazı, evre I'de % 4-14, II'de % 36, III'de % 41-68 ve IV'de % 88'dir. Karaciğer metastazı sıklıkla peritoneal yüzeydedir, parankimal metastaz nadirdir.

İleri evre papiller seröz karsinomalı kadınların % 8-12.5'unda overler küçüktür ve predominant olarak yüzeyel tutulum görülür.

Mikroskopik boyutlardan 20 cm'ye kadar ulaşabilirler. Tipik olarak multiloküler ve kistiktir, kistik boşlukları dolduran yumuşak, fragil papillalar ile seröz, turbid veya kanlı sıvı içerirler. Dış yüzey düzgündür, bazen yüzey papillaları içerir. Tümörler çok defa solid, pembe gri renkli olup daha az sayıda makroskopik papilla içerirler, tümör stroma karakterine bağlı olarak yumuşak veya sert olabilir. Hemoraji ve nekroz sıklıkla mevcuttur. Omental metastazlar, gri beyaz kesit yüzeyli, değişik boyutlarda sert nodüllerle karakterizedir.

2.6.3. Mikroskopik Bulgular

Tipik seröz karsinomalar kompleks papiller ve solid patern sergilerler ve belirgin nükleer atipi mevcuttur. Sık rastlanan ve oldukça karakteristik diğer bir patern de dantela veya labirent paternidir. Fokal olabilir, sıklıkla predominanttır, papillalar arasında yarıklanma benzeri boşluk oluşumlarıyla sonlanan, papillaların yaygın köprüleşmesi ve birleşmesiyle karakterizedir. Solid büyüme alanları da sıktır. Diğer paternler, yarık benzeri boşlukların oluşturduğu retiform ve glandüler büyüme paternleridir. Nadiren iyi diferansiye seröz karsinomda görülen alışılmadık bir patern ise, stromayı lenfatik benzeri boşluklar içinde invaze eden geniş papillalarla karakterizedir.

Yüksek gradeli endometrioid adenokarsinomdan ayırıcı tanı zor olabilir. Sekretuar değişiklik görülebilir fakat bu proste hücre şekli genellikle değişmediğinden, sekretuar endometrioid veya şeffaf hücreli karsinomla karıştırılmamalıdır. İntrasitoplazmik müsinöz inklüzyonlar olabilir. Hücreler grade II nükleer atipiyle birlikte küçük ve üniform olabilir fakat daha sıklıkla geniş, pleomorfiktir ve belirgin malign sitolojik özellikler sergilerler. Yaygın solid alanlar içeren seröz karsinomalar genellikle high grade nükleer atipi içeren uniform hücre tabakalarından oluşur ve izole bizar mononükleer dev hücreler ve sinsityal benzeri agregatlar sergileyebilir. Ender olarak taşlı yüzük hücreleri görülebilir. Anormal formlar da

dahil olmak üzere, mitoz genellikle sıktır çok sayıdadır ve nekroz sıklıkla belirgindir. Grade II nükleus içeren alanlar ile grade III alanlar birleşebilir³⁶.

2.6.4. İmmünohistokimya

EMA, % 100; CAM 5.2, % 100; sitokeratin 7,% 100; sitokeratin 20, % 34; vimentin, % 45; B72.3 (tümör ilişkili glikoprotein 72'ye karşı antikor),% 92; CEA,% 19; OC-125, % 91; GCDFP-15 (gross cystic disease fluid protein-15)% 2; S-100, % 30 sıklıkta pozitif boyanma gösterir. CK7/20 paneli, seröz ve endometrioid ovaryan karsinomların çoğunluğunda CK7(+)/CK20(-) boyanma gösterir, kalanlar da CK7(+)/CK20(+)'tir. Seks kord-stromal tümörler için kıymetli bir marker olan inhibin ise seröz karsinomlarda nadiren pozitifdir. Seröz karsinomlar nadiren tiroglobülin pozitifler³⁶.

2.6.5. Ayırıcı Tanı

Overyan bir neoplazmla karşıkarşıya kaldığında, özellikle de bilateral ise, patolog mutlaka metastatik karsinom olasılığını göz önünde bulundurmalıdır. Overin metastatik karsinomları çoğu zaman müsinöz ve endometrioid ovaryan karsinomları taklit ettiği halde çok değişik paternler de sergileyebilirler.

Seröz karsinomlar fallop tüplerini invaze edebilirler ve ovaryan karsinomu primer tubal karsinomdan ayırt etmek zor olabilir. Fallop tüplerinin titiz disseksiyonu, primer olgularda hemen tamamı tümörle dolu ve dilate olduğu için, yararlı olabilir. Mikroskopik olarak da etkilenmemiş tubal epitelde karsinoma in situ bulunması tanıya yardımcıdır.

İleri evre seröz karsinoma hastaların % 8-12.5 kadarında, yalnızca yüzeysel tutulum görülen normal veya hafifçe genişlemiş overler vardır; bunlar primer peritoneal seröz karsinomalar olarak klasifiye edilirler.

Nonseröz tip primer ovaryan epitelyal tümörler, tipik olarak da şeffaf hücreli ve endometrioid karsinomalar, seröz karsinomu taklit edebilir. Ovaryan karsinomalar mikst hücre tipi de sergileyebilirler ve tipik bir seröz karsinomada sekretuar değişiklikler görülebilir. Daha da önemlisi, malign germ hücreli tümörler özellikle de embriyonal karsinoma ve yolk sak tümörü, solid ve papiller paternler sergileyerek seröz karsinomu taklit edebilirler³⁶.

2.6.6. Klinik Gidiş Ve Tedavi

Evre I hastalarda beş yıllık yaşam % 90'ın üzerindedir. Evre III ve IV'de ise survey genellikle kötüdür. Evre II tümörler sık görülmezler (% 8), intermediyer grubu temsil ederler, surveyleri ve tedaviye cevapları da oldukça değişkendir³⁶.

2.6.7. Borderline (Atipik Proliferatif=Düşük Malignite Potansiyelli) Seröz Tümörler (APST)

Ovaryan seröz neoplazmların % 10'unu, atipik proliferatif ovaryan tümörlerin ise % 56'sını oluştururlar.

Klinik semptomlar genellikle non spesifiktir, pelvik ağrı ve rahatsızlık hissi olabilir. Bazı olgular asemptomatiktir ve fizik muayenede pelvik kitle saptanabilir. Dördüncü ve beşinci dekatta sık görülür. Olgular, seröz karsinomadakilerden 10-15 yaş daha gençtir. % 30-50'si bilateraldir³.

Gros görünümleri kistadenomlara benzer fakat daha yumuşak ve fragildirler ve çok sayıda papiller projeksiyonlar içerirler. Tümör kistik, solid veya bunların kombinasyonu olabilir. Karsinomaların aksine nekroz veya hemoraji alanları genellikle yoktur. Kistik alanlar genellikle seröz bazen de müsinöz sıvı içerirler.

Papillalar, kistin internal yüzeyinde hemen her zaman mevcuttur, olguların % 70'inde ise eksternal yüzeyde de izlenirler. Ovaryan yüzey tutulumunu gösteren ekzofitik papilla görünümü özellikle peritoneal implantı olan hastalarda sıktır³.

Mikroskopik olarak, kistadenomadan, papilla oluşturan epitelyal hiperplazi, hafif-orta şiddette nükleer atipi içeren, ayrılmış, 'yüzen' hücre kümeleri ile ayrılır. Belirgin epitelyal stratifikasyon ve kümelenme mevcuttur. Bunlara ek olarak, hiyerarşik dallanma mevcuttur, daha geniş, santral yerleşimli papilladan, daha küçük papillalar çıkar. Bir seröz neoplazmda mevcut materyalin en az % 10'u stratifikasyon ve dallanma gösteriyorsa, APST olarak nitelendirilmelidir. Epitelyal dallanmaların birleşmesi sonucu kribriform patern ortaya çıkabilir. Ender olmayarak da büyük santral papilladan direkt küçük elonge papillaların çıktığı nonhiyerarşik patern görülebilir.

APST'deki hücreler epitelyal ve mezotelyal diferansiasyon özellikleri gösterirler. Tümörlerin 1/3'ünde fallop tüplerindekileri andıran silyalı hücreler mevcuttur. Hobnail-tip

hücreler görülebilir ve hiç de seyrek olmayarak epitel, özellikle papillaların uçlarında abondan eozinofilik sitoplazmalı ve yuvarlak nükleuslu, mezotel hücrelerini anımsatan hücreler olabilir. Ender olarak skuamöz morüller bulunabilir. APST hücrelerinde nükleuslar bazalde yerleşmişlerdir, ovoid veya yuvarlaktır, ince kromatine sahiptir, nükleol bazen belirgindir. Mitoz sık değildir, nadiren 10 HPF’de dördü geçer. Olguların yarısında psammom cisimcikleri görülür.

Kompleks papiller paternleri nedeniyle stromal invaginasyon sergilerler, invaziv karsinomadaki stromal invazyondan ayırt edilmelidirler.

APST’de iki belirgin lezyon tipi mikroinvazyon olarak değerlendirilebilir. Daha sık görülen tipi, epitelden papillaların yüzeyel stromal korlarına doğru tomurcuklanma gösteren abondan eozinofilik sitoplazmalı izole hücrelerle karakterizedir. Bu eozinofilik hücre topluluklarının gerçek kökeni bilinmemektedir. Olguların birçoğunda, konakta stromal cevap oluşturmazlar ve invaziv karsinomaya benzerlikleri yoktur. Diğer mikroinvazyon tipi daha az sıklıkla oluşur. Bu lezyon, sıklıkla şeffaf bir boşlukla çevrili ve belirgin stromal cevabın (desmoplazi) izlendiği, mikropapilla oluşturan küçük hücre adalarının gelişigüzel infiltratif patern göstermesiyle karakterizedir. Arasıra, bu adalar kribriform patern sergilerler. Bu ikinci patern, invaziv peritoneal implantlarla ve primer ovaryan invaziv iyi diferansiye seröz karsinomalara benzer³⁶.

Seröz borderline bir tümörde, epitelyal proliferasyon derecesi, papiller seröz kistadenomdakine benzer hafif artmış stratifikasyon ve ‘tufting’den belirgin proliferasyon ve difüz hücresel stratifikasyon ve ‘tufting’e kadar değişkendir. Yakın zamanda, belirgin hücresel proliferasyon içeren bir grup borderline seröz tümör tanımlanmıştır. Mikropapiller seröz tümörler olarak adlandırılan bu tümörler, tipik borderline seröz tümör alanlarıyla iç içe olabilen, maksimum çapları 0.5’cm.yi geçebilen mikropapiller veya kribriform büyüme paterni ile karakterizedirler. Tümör hücreleri, alçak kolumnar veya küboidal olma eğilimindedirler ve hafif-orta derecede nükleer atipi sergilerler. Arasıra mitotik figürler izlenebilir. Tipik borderline tümördeki kompleks dallanma paterni yoktur, kist yüzeyinden veya kalın papiller frondlardan direkt olarak stromal kor içermeyen mikropapillalar çıkar. Aynı tümörde mikropapiller ve kribriform paternler bir arada bulunabilir. Bazı yazarlar, stromal invazyon olsun olmasın, bütün mikropapiller seröz tümörlerin seröz karsinomun

düşük dereceli formları olduğunu savunmaktadırlar^{37,38}. Bu görüş yaygın olarak kabul görmemiştir bununla birlikte birçok yeni yayında stromal invazyon göstermeyen mikropapiller seröz tümörler, ‘particularly proliferatif borderline seröz tümörler’ olarak yorumlanmışlardır^{39,40,41}. Ayrıca mikropapiller seröz borderline tümörlerin daha fazla bilateral olduğu, over yüzey tutulumu içerdiği ve invaziv implantlara sahip olduğuna dair bazı kanıtlar mevcuttur^{40,41}. Sonuç olarak mikropapiller tümörler titiz inceleme gerektirir ve eğer varsa peritoneal ve omental implantların natürüne dikkat edilmelidir¹⁹.

Tablo 2. Atipik Proliferatif Seröz Tümördeki Implant Tipleri³⁶

Non-invaziv implantlar
Omentumun interlobüler fibröz septasına uzanım Altta dokuya düzensiz infiltrasyon mevcut değil
Desmoplastik tip
Proliferasyon peritoneal yüzeye sıvanmış tarzda Hücre gland ve/veya papilla adalarının, belirgin(>% 50) yoğun fibroblastik veya iyi sınırlı granülasyon dokusu zemininde proliferasyonu
Epitelyal tip
Submezotelyal boşlukları doldurur tarzda büyüme paterni Hiyerarşik dallanma gösteren papillalarla ekzofitik proliferasyon Predominant olarak epitelyal hücreler Stromal reaksiyon mevcut değil Sık psammom cisimcikleri
İnvaziv implantlar (alttaki dokuların örneklenmesi invazyon değerlendirmesinde önemlidir)
Omentum gibi normal dokuları invaze eden gelişigüzel dağılım gösteren glandlar Belirgin inflamasyon içermeyen gevşek veya dens fibröz reaksiyon Genellikle dominant epitelyal proliferasyon Low grade seröz adenokarsinomu andıran nükleer özellikler İrregüler sınırlar Anöplöidi

2.6.7. Over Karsinomlarında FIGO Evrelemesi

Tablo 3. Over Karsinomlarının FIGO Klinik Evrelemesi ³⁶

Evre I	Tümör overlere sınırlı
Ia	Tümör bir overe sınırlı, asit sıvısında malign hücre yok, over kapsülü intakt
Ib	Tümör her iki overe sınırlı, asit sıvısında malign hücre yok, kapsül intakt
Ic	Tümör evre Ia veya Ib’de, fakat bir veya her iki over yüzeyinde tümör mevcut; veya kapsül rüptüre, veya pozitif asit veya peritoneal yıkama sıvısı
Evre II	Tümör bir veya iki overi tutuyor, pelvik yayılım mevcut
Ila	Uterus ve/veya tüplere metastaz ve/veya yayılım mevcut
Ilb	Diğer pelvik yapılara yayılım
Ilc	Tümör evre Ila veya Ilb’de, fakat bir veya her iki over yüzeyinde tümör mevcut veya kapsül rüptüre, veya pozitif asit veya peritoneal yıkama sıvısı
Evre III	Tümör bir veya iki overi tutuyor, pelvis dışında histolojik olarak konfirme edilmiş peritoneal implantlar mevcut ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal lenf nodu mevcut. Yüzeyel karaciğer metastazı. Tümör gerçek pelvis sınırlı, fakat histolojik olarak kanıtlanmış ince barsak veya omentum tutulumu
IIIa	Tümör gros olarak gerçek pelvis sınırlı, lenf nodları negatif, fakat histolojik olarak konfirme edilmiş abdominal peritoneal yüzeylere yayılım veya ince barsak veya mezenter tutulumu
IIIb	Histolojik olarak konfirme edilmiş implantlarla birlikte bir veya iki overde tutulum, 2cm’yi aşmayan abdominal peritoneal yüzey metastazları, lenf nodları negatif
IIIc	Pelvis dışına 2cm’den büyük çaplı peritoneal metastaz ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal lenf nodu
Evre IV	Uzak metastazla birlikte bir veya iki over tutulumu. Eğer plevral efüzyon varsa, pozitif sitoloji veya parankimal karaciğer metastazı.

2.7. Fallop Tüp Tümörleri

2.7.1. Fallop Tüp Tümörlerinin WHO Histolojik Klasifikasyonu

Epitelyal tümörler

Malign

Seröz adenokarsinom

Müsinöz adenokarsinom

Endometrioid adenokarsinom

- Şeffaf hücreli adenokarsinom
- Transizyonel hücreli karsinom
- Skvamöz hücreli karsinom
- Undiferansiye karsinom
- Diğerleri
- Borderline tümör (düşük malignite potansiyelli)
 - Seröz borderline tümör
 - Müsinöz borderline tümör
 - Endometrioid borderline tümör
 - Diğerleri
- Karsinoma in situ
- Benign tümörler
 - Papillom (spesifik tip)
 - Kistadenom (spesifik tip)
 - Adenofibrom (spesifik tip)
 - Kistadenofibrom (spesifik tip)
 - Metaplastik papiller tümör
 - Endometrioid polip
 - Diğerleri
- Tümör-benzeri epitelyal lezyonlar
 - Tubal epitelyal hiperplazi
 - Salpenjitis istmika nodoza
 - Endosalpingiozis
- Mikst epitelyal-mezenkimal tümörler
 - Malign müllerian mikst tümör (karsinosarkoma; metaplastik karsinoma)
 - Adenosarkoma
- Yumuşak doku tümörleri
 - Leiomyosarkoma
 - Leiomyoma
 - Diğerleri

- Mezotelyal tümörler
 - Adenomatoid tümör
- Germ hücreli tümörler
 - Teratoma
 - Matür
 - İmmatür
 - Diğerleri
- Trofoblastik hastalıklar
 - Koryokarsinom
 - Plasental site trofoblastik tümör
 - Hidatiform mol
 - Plasental site nodül
 - Diğerleri
- Lenfoid ve hematopoetik tümörler
 - Malign lenfoma
 - Lösemi
- Sekonder tümörler

2.7.2. Fallop Tüpünün Malign Epitelyal Tümörleri

Tubal mukozanın, genellikle glandüler diferansiasyon gösteren, malign epitelyal tümörleridir. Fallop tüpünün primer neoplazmı olarak kabul edilebilmesi için, tümörün makroskopik olarak tüp veya onun fimbrial ucunda lokalize olması gerekir, uterus ve overde karsinoma olmamalıdır, eğer varsa da fallop tüp lezyonundan açıkça farklı olmalıdır.

- Tipleri;
 - Seröz adenokarsinom
 - Müsinöz adenokarsinom
 - Endometrioid adenokarsinom
 - Şeffaf hücreli adenokarsinom
 - Transizyonel adenokarsinom
 - İndiferansiye adenokarsinom^{3,36}

2.7.3. Epidemiyoloji

Primer fallop tüpü karsinomları enderdir, jinekolojik malignansilerin % 0.3-1.1'ini oluştururlar. Risk faktörleri epitelyal over kanserleri ile aynıdır. Adenokarsinom en sık rastlanan fallop tüpü tümörüdür^{3,36}.

2.7.4. Makroskopik Bulgular

Makroskopik incelemede, tüp anormal dilatasyon veya hidrosalpinkse-hematosalpinkse benzer nodüler kalınlaşma gösterir ve tümöral kitle içerir. Tübülün proksimal bölümünde bulunduğu, tümör, fimbrial uca doğru protrüde olabilir. Kesit yüzünde genellikle yumuşak, gri-kahverengi, villöz veya polipoid doku izlenir^{3,36}.

2.7.5. Tümör Yayılımı ve Evreleme

Tümör yayılımı over karsinomuna çok benzerdir, çevre organları, peritonu ve bölgesel lenf nodlarını kapsar. Komşu over tutulumu, tümörün primer tüp veya over kaynaklı olduğunu ayırt etmeyi zorlaştırabilir. Eğer orijin net değilse tümör, tubo-ovaryan karsinom olarak klasifiye edilir. Cerrahi evrelendirme, FIGO klasifikasyon sistemine göre yapılır³⁶.

2.7.6. Histopatoloji

Overlerde dökümanite edilmiş tüm karsinoma tipleri, fallop tüplerinde de tanımlanmıştır. Seröz karsinoma en sık görülen histolojik subtiptir^{3,36}. 151 olguluk bir seride tümörlerin % 80'i seröz olarak tanımlanmıştır⁴². Daha büyük bir başka seride ise, karsinomaların yarısı seröz, 1/4'ü endometrioid, 1/5'i transizyonel hücreli veya indiferansiye, rapor edilmiştir⁴³.

2.7.7. Fallop Tüpü Seröz Adenokarsinomu

Fallop tüplerinin seröz karsinomalarının çoğu, yüksek histolojik gradeli invaziv tümörlerdir. Bir seride olguların % 50'si grade III olarak raporlanmıştır⁴³.

Nadiren seröz karsinomalar non-tüberküloz tip salpenjitisi taklitedecek şekilde yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu içerebilirler.

2.7.8. Genetik Eğilim

1994’de BRCA1 ve 1995’de BRCA2 kanser predispozisyon genlerinin keşfi, meme ve over kanseri geliştirme riski ileri derecede artmış bir grup kadını ayırt etmeye izin vermiştir. % 5 ve % 11 oranlarında meme kanseri ile birliktelik gösteren tubal karsinoma serileri meme kanseri ile tuba kanseri arasında bir ilişkiyi akla getirmektedir^{43,44}. Yakın tarihte, birkaç meme-over kanser ailesinde, BRCA1 mutasyonu ve fallop tüp kanseri rapor edilmiştir. Fallop tüp karsinomu, herediter meme-over kanser sendromunun klinik komponenti olarak düşünülmelidir ve BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları ile ilişkili olabilir.

2.7.9. Prognoz ve Prediktif Faktörler

Cerrahi evre bağımsız bir prognostik faktördür ve adjuvan kemoterapinin uygunluğunu belirlemede kriterdir. Tubal fimbriada gelişen evre I karsinomların prognozu, non-fimbrial evre I karsinomlardan daha kötüdür^{3,36}.

2.7.10. FIGO Fallop Tüp Tümörleri Evrelemesi

Tablo 4. Tuba Karsinomalarında FIGO Klinik Evrelemesi³⁶

Evre 0	Karsinoma in situ (tubal mukozaya sınırlı)
Evre I	Büyüme fallop tüplerine sınırlı
Evre IA	Büyüme, submukozaya ve/veya muskularise yayılımla birlikte bir tüpe sınırlıdır fakat serozal yüzeylere penetre olmaz; asit yoktur.
Evre IB	Büyüme, submukozaya ve/veya muskularise yayılımla birlikte her iki tüpe sınırlıdır fakat serozal yüzeylere penetre olmaz; asit yoktur.
Evre IC	Tubal serozaya yayılımı olan veya pozitif asit-peritoneal yıkama sıvısı olan evre IA veya IB tümör
Evre II	Pelvik yayılımla birlikte bir veya üzeri fallop tüpünü içeren büyüme
EvreIIA	Uterus ve/veya overlere yayılım ve/veya metastaz
EvreIIB	Diğer pelvik dokulara yayılım
EvreIIC	Pozitif asit veya peritoneal yıkama sıvısı olan evre IIA veya IIB tümör

Tablo 4. Tuba Karsinomalarında FIGO Klinik Evrelemesi (Devamı)

Evre III	Pelvis dışında peritoneal implantı ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal lenfnodu olan bir veya üzeri fallop tüpünü içeren tümör.
EvreIIIA	Tümör gros olarak gerçek pelvise sınırlı ve lenf nodları negatif fakat abdominal peritoneal yüzeylere histolojik olarak konfirme edilmiş ekilme mevcut
EvreIIIB	Histolojik olarak konfirme edilmiş, çapları 2 cm.'yi geçmeyen abdominal peritoneal yüzey implantları ile birlikte bir veya üzeri tüpü içeren tümör. Lenf nodları negatif.
EvreIIIC	2 cm.'nin üzerinde çapa sahip abdominal implantlar ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal nodlar.
EvreIV	Bir veya üzeri fallop tüpünü içeren uzak metastaz yapmış tümöral gelişim. Plevral efüzyon mevcutsa, evre IV diyebilmek için sitolojik sıvının pozitif olması gereklidir. Parankimal karaciğer metastazı evre IV'e denk gelir.

2.8. BRCA1 ve BRCA2

Meme kanser genleri olarak bilinen BRCA1 ve BRCA2'nin, 1994 ve 1995'teki keşifleri, herediter meme kanserli hastaların optimal tedavileri konusunda birçok soru ortaya atılmasına sebep olmuş, risk altındaki popülasyon için kanser görüntüleme yöntemlerinin gelişmesinde patlamaya sebep olmuştur. Gerçekte normal genetik yapının bir parçası olarak herkes bu genleri taşır, meme kanseri açısından risk altındaki kişiler ise bu genlerde mutasyona sahiptirler. BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar, heterozigot taşıyıcılar için meme ve over kanseri açısından kuvvetli predispozan faktördürler. Penetransları oldukça fazla değişkenlik gösterir, bu da BRCA ilişkili kanser riskinin, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerle modifiye edilebileceğini göstermektedir⁴⁵.

BRCA1, normalde hücre siklusunda negatif regülatör fonksiyon görür ve neoplastik progresyonun aktif inhibitörüdür. BRCA1 ve BRCA2 genleri, DNA hasarına karşı oluşan hücresel yanıtta rol oynayan proteinleri kodlar⁴.

Yüzlerce mutasyon tanımlandığı halde bunlar yine de mutasyonların tamamını temsil etmemektedir ve kişi rutin tetkiklerde saptanamayan bir mutasyona sahip olabilir. Bazı mutasyonlar ile bazı etnik gruplar arasında ilişki bulunmuştur. Afrika ve Avrupa kökenli

ailelerde yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, mutasyon spektrumunun oldukça farklı olduğu saptanmıştır⁴⁶. BRCA ilişkili meme kanserinin prognozu hakkındaki çalışmaların sonuçları ise değişkendir, hiçbir fark bulunmadığı sonucuna varılanlar yanısıra, daha iyi veya daha kötü prognoz görülen çalışmalar vardır⁴⁷.

BRCA1 geni kromozom 17q21 kromozomu üzerinde lokalizedir. 24 eksonu vardır (22 kodlama eksonu, alternatif 5'UTR eksonları, 1a ve 1b). BRCA1'in ekson 11'i (3.4 kb), 1863 amino asitlik proteinin % 61'ini kodlar³.

BRCA2, kromozom 13q12.3'te lokalizedir. 27 eksondan oluşmuştur, en büyüğü (4.9 kb) ekson 11'dir. Geniş bir dizi insan dokusu, en yüksek oranda meme ve timus olmak üzere, BRCA1'inkine çok benzer bir paternle, BRCA2 eksprese ederler. Daha az oranda ise akciğer, over ve dalakta bulunur⁵.

Normal hücrelerde, BRCA2, özellikle hücre siklusunun geç-G1/erken-S fazında eksprese edilen nükleer bir proteindir⁴⁸.

Farelerde, BRCA1 ve BRCA2, puberte, gebelik ve laktasyondaki meme epitel hücrelerinde, duktal proliferasyon, morfogenez diferansiasyon sırasında koordinasyonlu olarak upregüle olur^{3,49}.

BRCA1, granin ailesi ile homolog bir seriye sahip 220Kd bir serin fosfoproteindir. Fosforilasyon durumu ve BRCA1 miktarı ise hücre siklusuna bağlıdır. Geç G1 ve S fazlarında hiperfosforilasyona uğrar ve hemen M fazından sonra defosforile olur. BRCA1 miktarı S fazında en yüksektir, G2/M fazlarında da yüksek kalmaya devam eder ve erken G1'de düşer.

N-terminusunda çinko bağlayan bir RING bölgesi ve santral bölgesinde de nükleer lokalizasyon sinyalleri içerir. BRCA1 ekspresyonu, granin proteinlerine benzer şekilde, östrojen tarafından indüklenir. BRCA1 subselüler lokalizasyonu ise farklı şekillerde tanımlanmıştır. Tamamen veya predominant olarak nükleer lokalizasyonda olduğunu savunan yayınlar çoğunluktadır⁵⁰. Birçok normal hücre tipinde nükleer iken meme ve over kanser hücrelerinde sitoplazmik lokalizasyona geçtiğini iddia eden yayınlar vardır⁵¹. Bunun yanında, sekrete edilen bir protein olarak sitoplazmik lokalizasyonun da tariflendiği yayınlar mevcuttur⁵². BRCA2 ise büyük 350-380 kd bir proteindir. BRCA2 kromozom 13q12.3 üzerinde yerleşir, 27 eksondan oluşur ki ekson11'i oldukça büyüktür (4.9 kd). Ekson 11,

BRCA2'nin, DNA tamir yolunda rol oynayan bir rekombinaz enzim olan RAD51 fonksiyonunu kontrol ettiği, sekiz 'BRC' tekrarından oluşan yapısal bir motifi kodlar³.

Birçok farklı insan dokusu, BRCA1'e çok benzer bir paternde, BRCA2 mRNA eksprese eder fakat en yüksek seviyeler meme ve timusta, daha düşük oranlarda da akciğer, over ve dalakta gözlenir⁵.

Normal hücrelerde BRCA2, özellikle hücre siklusunun geç-G1/erken-S fazında eksprese edilen nükleer bir proteindir⁴⁸.

Farelerde, BRCA1 ve BRCA2, puberte, gebelik ve laktasyondaki meme epitel hücrelerinin morfogenez ve diferansiasyonu sırasındaki duktal proliferasyon sırasında koordinasyonlu olarak up-regüle olurlar⁴⁹.

Her iki protein de, DNA hasarını takiben RAD51 ile beraber S fazında subnükleer fokusta birlikte bulunurlar⁵³. RAD51, çift sarmal DNA kırıklarının tamirinde ve homolog rekombinasyonunda yer alan BRCA2 ile interaksiyon halinde olan anahtar bir proteindir.

BRCA1 fonksiyonu, transkripsiyonal kontrol, fosforilasyon ve protein-protein interaksiyonlarını içeren değişik birtakım mekanizmalarla kontrol edilir. Son çalışmalar göstermiştir ki BRCA1, nükleer-sitoplazmik mekik proteindir. Subselüler lokalizasyonu nükleer lokalizasyonlu sinyal aracılı nükleer import reseptör yolu ve sinyal vasıtalı nükleer eksport yolu ile kontrol edilir. DNA hasarı, p53'ü de gerektiren bir mekanizma ile BRCA1 nükleer eksportunu indükler⁵⁴.

BRCA1, DNA tamirinde, transkripsiyonel regülasyonda, hücre büyüme kontrolünde ve genomik bütünlüğün sağlanmasında önemli rol oynar. BRCA1, endokrin dokularda eksprese edilir fakat özellikle erken gelişim sırasında diğer hücrelerde de mevcuttur. BRCA1, sinir sisteminde, embriyonik fare beyin dokusunda gelişmekte olan nöroepitelde en yüksek seviyelerde olmak üzere, gösterilmiştir⁵⁵.

Meme ve over hücrelerinde ikinci allelde heterozigosite kaybı ile takip edilen BRCA1 veya BRCA2'nin bir mutant allalinin kalıtımı ile otozomal dominant geçiş, komplet gen inaktivasyonuna sebep olur. Genel popülasyonun yalnızca % 0.1-0.2'si BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarıdır. Tüm meme kanseri vakalarının % 2-3'ünde BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu saptandığı halde, bu oran 40 yaş altında meme kanseri tanısı alan vakalarda % 10, herediter meme kanseri vakalarında ise % 75'tir. BRCA1 mutasyonu yaşam

boyunca % 85 meme kanseri geliştirme riskine yol açar. Spesifik olarak 40 yaşından sonra % 20, 50 yaşından sonra % 51, 70 yaşından sonra ise % 85 risk vardır Ovaryan kanser geliştirme riski ise 70 yaşından sonra % 40-50'dir. BRCA2 mutasyonu ise daha geç yaşta da olsa yaşam boyunca % 85 meme kanseri geliştirme riskine yolaçar. BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında, 50 yaşından sonra % 28, 70 yaşından sonra % 84 oranında meme kanseri, 50 yaşından sonra % 0.4, 70 yaşından sonra ise % 27 oranlarında over karsinomu gelişimi bildirilmiştir¹⁶.

BRCA1'in subselüler lokalizasyonu hakkında değişik yayınlar mevcuttur. İlk önce, BRCA1'in normal meme epitel hücrelerinin nükleusunda lokalize olduğu fakat malign meme ve over neoplazmlarında aberant sitoplazmik lokalizasyon gösterdiği rapor edilmiştir⁵¹. Daha sonra ise BRCA1'in, Golgi aпаратыndan sekrete edildiği için hem sitoplazmada hem de hücre membranında olduğu yayınlanmıştır⁵². Bir çalışmada BRCA1'in hem normal hem malign meme dokusunda nükleer lokalizasyonda bulunduğu gösterilirken, diğer bir çalışmada BRCA1 proteininin nükleustaki tübül benzeri sitoplazmik invaginasyonlarda mevcut olduğunu iddia edilmektedir^{50,56}. BRCA1 subselüler lokalizasyonundaki çelişkiler, antikor spesivitesine, kullanılan fiksasyon metoduna, kullanılan antikor ve antijen retrieval metoduna, ve ekson 11'e sahip olmayan bant 'splice' varyant izoformlarının varlığına bağlı olabilir^{50,57,58,59}.

2.9. Profilaktik Cerrahi

Profilaktik bilateral mastektomi, mutasyon taşıyıcılarındaki meme kanseri riskini uzun vadede dahi % 90'dan fazla azaltmaktadır. BRCA1 mutasyon taşıyıcılarındaki meme kanseri insidansı 40-55 yaş grubunda maksimal olup daha sonra hafifçe düşer. Bu gözlem, meme karsinogenezisinde ovaryan hormonların promote edici rol oynayabileceğini göstermektedir. Son yıllarda, meme kanserinin hem tedavisi hem de korunma yöntemi olarak, ovaryan ablasyon, bir yüzyıl önceki ilk kullanımından sonra bir terapötik modalite olarak yeniden gündeme gelmiştir. Bilateral salpingooferektomi, BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında meme kanseri gelişme riskini efektif olarak % 50'ye kadar azaltmaktadır¹⁶.

Bunu destekleyecek şekilde, birkaç başka çalışmada, ooferektominin BRCA1/2 taşıyıcılarında meme kanserine karşı koruyucu olduğu bulunmuştur. BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında ooferektomi yapılan kadınlarda meme kanseri riski % 61 azalmış olarak

saptanmıştır⁶⁰. Bu çalışmalar göstermektedir ki BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında meme kanseri riskini düşürme stratejisi olarak ooferektomi kullanılabilir.

Yüksek risk grubundaki hastalara uygulanan ooferektomiye takiben, metastatik ovaryan seröz karsinomayı taklit eden yaygın intra-abdominal karsinomatozis gelişebilir. Yapılan bir seri çalışmada, 20 yıllık bir takip süreci sonucunda, yalnızca BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında, % 3.9 oranında intra abdominal karsinomatozis teşhis edilmiştir⁶¹. BRCA1 mutasyonu taşıyan ailelerde tubal karsinom gelişme riski de olduğundan fallop tüplerinin profilaktik çıkarılması ile ilgili çalışmalar da yapılmış, 12 hastadan altısında, birinde ciddi olmak üzere, displazi, beşinde ise hiperplastik lezyonlar gösterilmiştir⁶². Dolayısıyla, BRCA1 mutasyonu taşıyan kadınlarda komple adnektomi önerilmektedir.

Profilaktik ooferektomi spesmenlerindeki premalign histolojik değişikliklerin varlığı ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur. Bazı yazarlar bu overlerde premalign olarak değerlendirdikleri belirgin histolojik değişiklikler saptarken^{63,64} diğerleri kontrollerle karşılaştırıldığında profilaktik ooferektomi spesmenlerinde belirgin histolojik ve immünohistokimyasal değişiklik saptamamışlardır⁶⁵.

Bir çalışmada ise, mutasyon taşıyıcılarında, % 87 oranında yüzeysel papiller lezyonlar gösterilmiştir, kontrol grubunda bu oran % 55 bulunmuştur⁶⁵.

2.10. Kalıtsal Tümör Sendromları

Meme ve kadın genital organ kanserlerinde, kalıtsal kanser eğilimi, önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. Birçok kalıtsal tümör sendromunda altta yatan gen mutasyonu ortaya konmuştur ki bu, genetik testler sonucunda risk altındaki aile bireylerine danışmanlık yapıp ilgili hastalığın ortaya çıkışını tahmin etmeye izin verir. Genetik temel, tümör süpresör ve DNA tamir genlerindeki mutasyonel inaktivasyondur. Bu tür gen mutasyonları, mendelien kalıtsal paternini izler ve genellikle en sık hedef organlar olan meme ve over için önemli kanser riski teşkil ederler. Ek ailesel kümelenmeler gözlemlenmiştir fakat sorumlu genler henüz ortaya konmamış olup multigenik geçiş de söz konusu olabilir³.

2.10.1. BRCA1 Sendromu

Otozomal dominant geçişli, BRCA1 geninde mutasyonlara bağlı olarak, meme ve over tümörlerine karşı belirgin artmış eğilim görülen kalıtsal tümör sendromudur. Ek organ tutulumları, kolon, karaciğer, endometrium, serviks, fallop tüpleri ve peritonu içerir.

Yahudi popülasyonlarındaki BRCA1 mutasyon prevalansları 883’de 1 olarak tahmin edilmektedir⁶⁷. Bunun yanında belli popülasyonlarda bu oran daha yüksek bulunmuştur ( rneğin Ashkenazi Yahudileri’nde % 1)⁶⁸. Rekombinasyon teknikler kullanılarak, BRCA1 mutasyonlarının eski Roma zamanlarına kadar dayandığı g sterilmişt r⁶⁹. De novo mutasyonlar enderdir³.

Definitif tanı yalnızca genetik testle mümkündür. BRCA1 mutasyonları, birçok erken ortaya çıkmış meme kanserli veya bununla birlikte herhangi bir yaşt  ortaya çıkan over kanserli olgulara sahip belirli popülasyonlarda ve ailelerde sıktır. Bir ailede yalnızca iki veya üç meme kanser olgusu görüldüğünde ise BRCA1 veya BRCA2’de mutasyon görülme olasılığı daha d şt kt r (<% 30). BRCA1 ve BRCA2 arasındaki temel fark BRCA2 mutasyonunda artmış erkek meme kanseri riskidir. Bu kanserler prekanseröz DCIS komponenti olmaksızın direkt invaziv hastalığa ilerleme eğilimindedir. Buna bağlı olarak da mammografik görüntüleme ile erken yakalanma şansı daha d şt kt r. Yaşam boyunca 35 yaşımdan itibaren 80 yaşılarında % 64 seviyelerine ulaşılan, kontrlatel meme kanseri riskinde lineer bir artış mevcuttur.

Ovaryan karsinomaların yaklaşık % 7-10’u kalıtsal BRCA1 (veya BRCA2) mutasyonlarına bağlıdır, bunlar otozomlar üzerinde olduğundan, anneden veya babadan geçebilirler. Over kanseri, BRCA1 ve BRCA2 taşıyıcılarında daha erken görülebildiği halde, daha ileri bir yaşt  ortaya çıkmış bir over kanseri de altta yatan bir mutasyona işaret edebilir.

BRCA1 mutasyonlu hastalarda, epitelyal tümörler (karsinomlar) en sık verilen histolojik tanıdır. Malign transizyonel hücreli karsinom gibi çok ender görülenler de dahil olmak üzere malign epitelyal over neoplazmlarının tüm subtipleri rapor edilmişt r⁷⁰.

Bazı alışmalar, papiller seröz adenokarsinomanın familyal over kanseri sendromlarında predominant olarak görülen kanser tipi olduğunu göstermekte iken^{71,72} diğerleri sporadik vakalarla BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarında benzer sıklıkta görüldüğünü

rapor etmişlerdir^{73,74}. Çalışmaların çoğunda ise müsinöz karsinomaların BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında sık görülmediği gösterilmiştir^{70,75}.

Endometrioid ve şeffaf hücreli karsinom sıklığı ise sporadik vakalarla aynıdır^{72,75}.

Son veriler göstermektedir ki BRCA1/2 gen mutasyonları borderline neoplazmların gelişimine predispozisyon yaratmaz. Stromal tümörler ve malign germ hücreli neoplazmlar ise BRCA1/2 mutasyonları ile ilişkisiz görünmektedir^{76, 77}.

BRCA1 ovaryan kanserlerin çoğunluğu, eğer tanı anında over dışına yayılmış iseler kötü prognoza sahip seröz kistadenokarsinomlardır. BRCA1 taşıyıcılarında ortaya çıkan over kanserlerinin daha iyi prognoza sahip olduğunun rapor edildiği çalışmalar da vardır⁷⁸.

BRCA1 gen mutasyonları, klinik olarak meme kanserli ailelerin % 15-20'sinde, meme-over kanserli ailelerin ise % 40-50'sinde saptanmıştır^{79,80}. Mutasyonlar tüm kodlama bölgesi boyunca oluşur ve dolayısıyla mutasyon spektrumunun gen fonksiyonuna göre rölatif olarak küçük olduğu düşünülür. Mutasyonların çoğunun, translasyondan sonra proteinlerin prematür kesilmesine neden olduğu tahmin edilir. Mutasyon taşıyıcılarında ortaya çıkan tümörlerde gözlenen wild-tip allel kaybıyla bağlantılı olarak, tümörigenezizde gen inaktivasyonunun önemli bir basamak olduğu sonucuna varılır. Ailelerde saptanan mutasyonların güçlü değişkenliklerine rağmen belirli jeografik ve etnik kökenlerde belirli mutasyonların çok sık saptandığı ortaya konmuştur. Sonuç olarak mutasyon spektrumu, örneklenen popülasyonun etnik kökenine göre değişebilir. Bazı popülasyonlarda ise, konvansiyonel PCR bazlı mutasyon görüntüleme yöntemleriyle saptanması güç olan spesifik geniş interstisyel delesyon ve insersiyonlar sık olarak gözlenmiştir ve bunlar total mutasyon spektrumunun % 10 ile 20'sini teşkil eder^{81,82}.

2.10.2. BRCA2 Sendromu

Erken ortaya çıkan meme kanserine karşı belirgin artmış eğilim ve erkek meme kanseri yanı sıra daha az sıklıkla da pankreatik ve over kanser gelişimi için ek risk faktörü olan, otozomal dominant geçişli kalıtsal tümör sendromudur. Nadiren de BRCA2 gen mutasyonları, cilt melanomaları, safra kesesi ve bilier duktus tümörleri ve fallop tüp karsinomları ile ortaya çıkarlar.

BRCA2 sendromuna daha az sıklıkta rastlanır fakat belirli popülasyonlarda daha sıktır, örneğin Ashkenazi topluluğunda % 1.5 oranında spesifik bir mutasyon (6174dekT), Icelanders'da ise % 0.6 oranında bir başkası (999del5) görülür^{83,84}. BRCA2 mutasyonları sıklıkla birden fazla sayıda erken ortaya çıkışlı kadın ve erkek meme kanserli bireylere sahip ailelerde mevcuttur. Over kanser sıklığı ise BRCA1 ailelerinden daha azdır. Gerçek tanı BRCA2 gen mutasyonlarının ortaya konmasına dayanır. BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında meme kanseri genel popülasyona göre daha genç yaşta ortaya çıkmakla beraber, BRCA1 mutasyon taşıyıcılarına göre daha ileridir. BRCA2 mutasyonu over kanserleri açısından da artmış risk getirir fakat bu BRCA1'deki kadar yüksek değildir.

BRCA2 geninde heterozigot mutasyon taşıyıcıların tek wild-tip allalinde kayıp veya mutasyonal inaktivasyon, tümörigenezisde anahtar basamaktır. BRCA2'den yoksun hücre ve tümörler karakteristik olarak kromozom yapısında hatalara sahiptirler. Bu lezyonlar, iki sister kromatidden birinin kırılmasını içereceği gibi Bloom sendromunda veya Fankoni anemisindeki tipik triradial ve quadri-radial kromozomları da içerebilir³.

Tablo 5. BRCA1 Ve BRCA2 Genlerinin Ve Mutasyonlarının Karşılaştırılması ³

KAREKTERİSTİK	BRCA1	BRCA2
Kromozom	17q21	13q12.3
Gen boyutu	81 kb	84 kb
Protein boyutu	1863 amino asit	3418 amino asit
Fonksiyon	Tümör süpresör Transkripsiyonel regülasyon DNA tamiri	Tümör süpresör Transkripsiyonel regülasyon DNA tamiri
Mutasyonlar	>500 identifikasyon	>300 identifikasyon
Popülasyondaki mutasyon	Yaklaşık % 0.1	Yaklaşık % 0.1
Meme kanseri riski	% 60-80	% 60-80
Ortaya çıkış yaşı	Daha genç yaş(40-50)	50 yaş

Tablo 5. BRCA1 Ve BRCA2 Genlerinin Ve Mutasyonlarının Karşılaştırılması (Devamı)

Tek gene bağımlı meme kanserli aileler	% 52	% 32
Meme ve over kanserli aileler	% 81 (% 20-40 risk)	% 14 (% 10-20 risk)
Erkek ve kadın meme kanserli aileler	<% 20	% 76
Diğer tümör riskleri	Prostat, kolon, pankreas	Prostat, pankreas, mide, melanoma, kolon
Sporadik meme kanserindeki mutasyonlar	Çok ender (<% 5)	Çok ender (<% 5)
Epidemiyoloji	Belli etnik gruplarda spesifik mutasyonlar bulunmuş	Belli etnik gruplarda spesifik mutasyonlar bulunmuş
Meme kanseri patolojisi	Yüksek, medüller karsinoma (% 13), kötü diferansiye karsinoma,ER,PR ve Her2/neu(-) ve p53 mutasyonlu tümör insidansı	Sporadik meme kanserlerine benzer

2.10.3. Li-Fraumeni Sendromu

Otozomal dominant geçişli kalıtsal neoplastik bir hastalıktır. Çocuklarda ve genç erişkinlerde, yumuşak doku sarkomları, osteosarkomlar, meme kanseri, beyin tümörleri, lösemi ve adrenokortikal karsinom predominant olmak üzere birden fazla primer neoplazmla karakterizedir. Li-Fraumeni olgularının çoğunluğu, TP53 gen mutasyonu ile oluşur.

Bir kişiye Li-Fraumeni tanısı koymak için kullanılan kriterler şunlardır: (i) 45 yaşından önce sarkom gelişmesi (ii) 45 yaşından önce herhangi bir tümör geliştirmiş en az bir tane birinci derece akrabaya sahip olması (iii) 45 yaşından önce kanser veya herhangi bir yaşta sarkom geliştirmiş ikinci (veya birinci) derece akrabaya sahip olması.

Meme kanserleri TP53gen mutasyonuna sahip ailelerde en sık gelişen neoplazmlardır. TP53 gen mutasyonu ile ilişkili meme kanserleri sporadik karşılıklarına göre, daha erken gelişirler (ortalama yaş 35). Bunun yanında TP53 gen mutasyonu ilişkili meme kanserleri hiçbir zaman çocukluk çağında gelişmez bu da meme glandlarının hormonal stimülasyonunun önemli bir ko-faktör olduğunu göstermektedir.

Histolojik olarak, karsinoma in situ, adenokarsinom, Paget hastalığı, malign fillodes tümör, komedokarsinom, spindle hücreli sarkom ve stromal sarkom olguları rapor edilmiştir. Li-Fraumeni sendromunda görülen meme kanserleri daha erken yaşta görülür ve dolayısıyla daha kötü prognoza sahip olabilir³.

2.10.4. Cowden Sendromu

PTEN geninde mutasyona bağlı otozomal dominant bir hastalıktır. Her üç germ yaprağından oluşmuş organları tutan birden fazla hamartomla karakterizedir ve meme, uterus ve non-medüller tiroid kanseri için yüksek risk teşkil eder. Klasik hamartom, trikilemmomadır ve Cowden sendromu için patognomoniktir.

Memenin invaziv karsinomları, 14 yaş kadar erken dönemde olduğu kadar 60'lı yaşlarda da görülür, sıklıkla 30-35 yaş arası döneme rastlar. Bu olgulardaki meme kanserinin klinik prezentasyonu genel popülasyondan farklı değildir. Cowden sendromunda erkek meme kanseri de görülebilir.

Cowden sendromu tanı kriterleri tablo 5'te verilmiştir (İnternasyonal Cowden Sendromu Konsortium Operasyonel Kriterleri-2000 versiyonu)³.

Tablo 6. Cowden sendromu tanı kriterleri (İnternasyonal Cowden Sendromu Konsortium Operasyonel Kriterleri-2000 versiyonu)

Patognomonik Kriterler	Mukokütanöz lezyonlar: Trikilemmomalar, fasial Akral keratozis Papillamatöz papüller Mukozal lezyonlar
Majör Kriterler	Meme karsinomu Non-medüller tiroid karsinomu Makrosefali Lhermitte-Duclos Hastalığı Endometrial Karsinom

Tablo 6. Cowden sendromu tanı kriterleri (İnternasyonal Cowden Sendromu Konsortium Operasyonel Kriterleri-2000 versiyonu) (Devamı)

Minör Kriterler	Diğer tiroid lezyonları (adenom veya guatr) Mental retardasyon Gastrointestinal hamartomlar Memenin fibrokistik hastalığı Lipomlar Fibromlar Genitoüriner tümörler ve malformasyonlar
Bir bireydeki operasyonel diagnoz	Tek başına mukokütanöz lezyonlar, eğer: a)3 veya fazlası trikilemmoma olan 6 veya üzeri fasial papül b)kütanöz fasial papüller ve oral mukozal papillomatozis c) 1 majör ve 3 minör kriter d) 4 minör kriter
Bir bireyin Cowden için diagnostik olduğu bir ailedeki operasyonel diagnoz	1.Patognomonik kriterler 2.Minör kriterlerle birlikte olan veya olmayan herhangi bir majör kriter 3.İki minör kriter

2.10.5. Herediter Non-Polipozis Kolon Kanseri (HNPCC) (Lynch Sendromu)

DNA mismatch tamir genlerinden birindeki kalıtsal mutasyona bağlı, kolorektal, endometrial ve diğer kanser türlerinin gelişimiyle karakterize, otozomal dominant bir hastalıktır. Üreter, ince barsak, over ve beyin kanserleri sıklığı da artmıştır. Tanıda revize edilmiş Amsterdam Kriterleri (tablo 7) veya Bethesda Kriterleri (tablo 8) kullanılır³.

Tablo 7. HNPCC Tanısında Revize Edilmiş Amsterdam Kriterleri

Kolorektal kanserli veya HNPCC ilişkili kansere sahip en az üç akraba olmalı
-bir akraba, diğer ikisinin birinci derece akrabası olmalı
-en az iki jenerasyon etkilenmiş olmalı
-en az bir tümör 50 yaşından önce tanı almalı
-familyal adenomatöz polipozis ekarte edilmeli
-tümörler histopatolojik olarak verifiye edilmeli

Tablo 8. HNPCC Tanısında Bethesda Kriterleri

1.Senkron ve metakron kolorektal kanserleri ve ilişkili ekstrakolonik kanserleri (endometrial, ovaryan, gastrik, hepatobilier, ince barsak, renal pelvis ve üreter kanserleri) içeren iki HNPCC-ilişkili kansere sahip bireyler.
2.Kolorektal kanserli ve bir kolorektal kanserli ve/veya HNPCC ilişkili ekstrakolonik kanserli ve/veya kolorektal adenomlu akrabası olan bireyler; kanserlerin biri 45 yaş altında, adenoma 40 yaş altında tanı almış olmalı.
3. 45 yaşından önce kolorektal veya endometrial kanser tanısı konmuş bireyler
4. 45 yaşından önce ortaya çıkmış, histopatolojik olarak undiferansiye paternde sağ-yerleşimli kolorektal kanserli bireyler.
5. 45 yaşından önce tanı konmuş taşlı yüzük hücreli tip kolorektal kanserli bireyler.
6. 40 yaşından önce adenom tanısı konmuş bireyler.

2.10.6. Ataksi Telenjektazi Sendromu

Çocukluk çağında ortaya çıkan, ender, progresif nörolojik hastalıktır. Serebellar dejenerasyon (ataksi), gözlerde ve ciltte dilate kan damarları (telenjektazi), immün yetmezlik, kromozomal instabilite, iyonize radyasyona artmış duyarlılık, başta lösemi ve lenfoma olmak üzere kanser predispozisyonu görülen bir hastalıktır. Bu otozomal resesif hastalıktan ATM (ataksi telenjektazi mutasyonu) genindeki homozigot veya kom-pound heterozigot mutasyonlar sorumludur. Heterozigot ATM mutasyon taşıyıcıları daha yüksek kanser mortalitesine sahiptirler ve bunlarda kansere bağlı ölüm yaşı daha düşüktür. A-T heterozigotlar, 3-8 kat artmış meme kanseri riskine sahiptirler⁸⁵.

Ataksi telenjektazi olgularında artmış meme kanseri riski vardır ve erken yaşta ortaya çıkar. Erken görülme yaşı ve sık bilateral ortaya çıkış dışında ATM heterozigot meme kanseri olguları için bilinen tipik klinik veya patolojik özellik yoktur³.

2.11. DNA Hasarı

DNA hasarı, hücre içindeki normal metabolik proseslere bağlı olarak, her gün, her hücrede 50.000–500.000 kere oluşur. Bunun yanında birçok hasar kaynağı bu oranı daha da arttırabilir. İnsanda ve ökaryotik hücrelerde DNA, iki hücresel lokalizasyonda bulunur; nükleusta ve mitokondride. Nükleer DNA (nDNA), histonlardan oluşan kromozomlarda lokalizedir. Mitokondrial DNA (mtDNA) mitokondria organellerinde yer alır, multipl kopyeler

halindedir ve nükleotid adı verilen kompleksi oluşturmak üzere bazı proteinlere sıkıca yapışmış halde bulunur. Mitokondri içinde, reaktif oksijen ürünleri, serbest radikaller ve ATP yan ürünleri, mtDNA'ya hasar verdiği bilinen oldukça oksidatif bir çevre oluştururlar. Bu yan ürünler proteinlerin, lipidlerin ve nükleik asitlerin kovalent modifikasyonuna sebep olur. Organizma yaşlandıkça miktarı artan bu oksidatif hasar, senescence'in önemli bir komponentidir ve yaşlı hücrelere lipofuskin pigmenti akümülyasyonuna neden olur.

Hasar kaynakları;

1. Normal metabolik yan ürünlerden oluşan reaktif oksijen radikalleri ile oluşan endojen hasar (spontan mutasyon).

2. Eksternal ajanlarca oluşan eksojen hasar (güneş, X ve gama ışınları kaynaklı ultraviole radyasyon, termal hasar veya hidroliz, bazı bitkisel toksinler, mutajenik kimyasallar, sigara, kanser kemoterapisi ve radyoterapi).

Hücre bölünmesinden önce hasarlı DNA'nın replikasyonu, hasarlı DNA'ların yanlış bazlarla birleşmesine sebep olabilir Bu yanlış bazlar 'daughter' hücrelere kalıtsal olarak geçtiğinde mutant hücreler oluşur ve bundan sonrası geri dönüşümsüzdür.

Endojen hasar, çift heliksin, sekonderden çok primer yapısını etkiler. Başlıca dört tiptir; bazların oksidasyonu, alkilasyonu, hidrolizi ve mismatch'i^{9,86}.

2.12. DNA Tamir Mekanizmaları

DNA tamiri, bir yaşam gereği olarak her hücrede sürekli oluşan bir süreçtir; yaşam için esastır çünkü genomu hasardan korur. Hücrelerdeki progresif hasara karşı oluşan savunma mekanizmalarından en önemlisidir. İnsan hücrelerinde, hem normal metabolik aktiviteler hem de çevresel faktörler (UV ışınları gibi), her gün, her hücrede 500.000 ayrı moleküler lezyonla sonuçlanan, DNA hasarına sebep olabilir. Bu lezyonlar DNA molekülünde yapısal hasara neden olur ve dramatik olarak hücrenin genlerinde kodlanan bilgiyi okuma yollarını değiştirebilir. Dolayısıyla, DNA yapısındaki herhangi bir hasarın hızla düzeltilmesi için, DNA tamir mekanizmasının sürekli çalışıyor olması gerekmektedir.

Buna rağmen, hücreler yaşlandıkça, DNA tamir oranı, DNA hasarı ile bire bir devam edemeyebilir. Bu durumda, hücrenin, üç akibeti vardır;

1. 'Senescence' denen geridönüşümsüz uyku (duraklama) durumu

2. Programlı hücre ölümü veya apoptoz olarak ta bilinen hücre intiharı

3. Kanser

Vücuttaki birçok hücre ‘senescence’ durumunu alır, tamir edilemeyen DNA hasarından sonra ise apoptoz oluşur. Bu durumda apoptoz, hücreyi nekroz oluşumundan koruyan son mekanizma olarak fonksiyon görür.

Hücreler, genomdaki integrite ve erişim (accessibility) için şart olan bilgileri, içeren DNA hasarını tolere edemezler. DNA’nın çift sarmal heliks yapısında oluşan hasarın tipine bağlı olarak, kayıp informasyonun restorasyonu için değişik birtakım tamir stratejileri gelişir. Tamir mekanizmalarının tipi, DNA hasar tipine, hücrelerin ‘senescence’ durumuna geçip geçmediğine ve hücrelerin hücre siklusundaki fazına bağlı olarak değişir.

Birçok DNA hasarı endojen DNA tamir mekanizmalarıyla tamir edildiği halde, bazıları sebat eder ve hücre yaşlanmasına sebep olur. Yaşlanma sürecinde DNA tamirinin önemi, Werner sendromu gibi erken yaşlanma bulguları görülen hastalarda DNA helikaz gibi DNA tamirinde rol oynayan enzim eksikliği saptanması gibi birçok durum ile net olarak anlaşılmıştır. Cockayne sendromu ve ataksi telenjiyektazi gibi somatik hücrelerde genetik instabilite ile karakterize sendromlarda da artmış oranda yaşlanma bulguları saptanmaktadır^{9,86}.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1996–2006 yılları arasında tanı almış 50 yaş altı 48 meme, 49 over ve 4 fallop tüp kanseri olgusu çalışma grubuna alındı. Meme olguları, 45 adet değişik derecelerde invaziv duktal karsinom, 1 adet atipik medüller karsinom, 1 adet mikst karsinom ve 1 adet tübüler karsinom alanları içeren invaziv duktal karsinom idi. Over olguları ise 42 seröz papiller adenokarsinoma ve 7 borderline seröz tümördü. Fallop tüp karsinomlarının dördü de yüksek dereceli seröz adenokarsinom idi. Kontrol doku olarak, normal meme ve over dokuları, cilt ve fetal timus kullanıldı.

Olgulara ait hematoksilin eozin (HE) boyalı preparatlar ışık mikroskopunda incelendi ve yeniden değerlendirildi. Meme olguları Black nükleer derecelendirme sistemine göre derecelendirildi. Her olgu için uygun parafin bloklar seçildi. Parafin bloklardan immünohistokimyasal çalışma için her lam üzerine Rotary mikrotom cihazı ile 5 mikron kalınlığında kesitler alındı.

Parafin bloklardan hazırlanan kesitlere Strept Avidin-Biotin kompleks immünperoksidaz yöntemi ile 2 adet BRCA1 ve 1 adet BRCA2 antikoru uygulandı. BRCA1 için, DakoCytomation'dan, BRCA1'in C terminal ucundaki 1839-1863 amino asitlere uyan anti-BRCA1 monoklonal mouse antikor (clone GLK-2, code:M3606, Lot0020B) ve Neomarker'dan, BRCA1'in N terminal ucundaki 304 amino asit rezidüsüne uyan Ab-4 (Clone 1BRC04) mouse monoklonal antikoru kullanıldı. BRCA2 için ise Novus Biologicals'tan, BRCA2'nin 3245-3418 amino asitlerine uyan, rabbit poliklonal BRCA2 antikoru (Katalog numarası ab 16825, Lot:104970) kullanıldı. Dilüsyon oranları, BRCA1 DakoCytomation için, 1/30, BRCA1 Neomarker için 1/10, BRCA2 Novus için ise, 1/20 idi.

3.1. Strept avidin-biotin boyama yöntemi

3.1.1. Dokuların hazırlanması

Parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında alınan kesitler 50C'lik su banyosunda açılarak PLL'li peroksidaz lamalarına aktarıldı ve bir gece oda ısısında bekletildi. Hazırlanan

kesitler 60° C'lik ısıda etüvde 45-60 dakika bekletilerek üzerindeki parafin eritildi. Parafin eridikten sonra aynı ısıdaki etüv içerisinde 10-15 dakika ksilolde bekletildi. Etüvden çıkarılan kesitler, oda ısısındaki ksilol serisinden üç kez geçirilerek çalkalandı. Daha sonra dereceli alkol serilerinden geçirildikten sonra distile suya kadar gelinerek deparafinizasyon işlemi tamamlandı.

3.1.2. BRCA Antikorlarının Boyanma Evreleri

1. Her kesit, üzerini tamamen kaplayacak şekilde iki-üç damla % 3'lük hidrojen peroksit'in distile sudaki solüsyonda 'Peroksidaz Blocking reagent' 5 dakika oda ısısında enkübe edildi. Buradaki amaç ortamdaki endojen peroksitleri yok ederek nonspesifik zemin boyanmasını azaltmaktır.

2. Kesitler iki ayrı distile su şalesinde ikişer üçer dakika yıkandı.

3. Lamlar, pH 6,0'da 0.01M citrat buffer tampon solüsyonu içerisine mikrodalgaya dayanıklı şale içerisinde, düzenli olarak sıralandı. Antijenlerin daha belirgin hale gelmesi için mikrodalga fırının medium konumunda 15 dakika çevirildi ve daha sonra solüsyon seviyesi kontrol edildi, eksiğe citrat buffer ile tamamlandı, tekrar 10 dakika çevirilerek antijen retrieval işlemi tamamlandı.

4. Mikrodalga fırından çıkarılan kesitler 20–30 dakika oda ısısında soğumaya bırakıldı.

5. Kesitler, pH'ı 7,2 ile 7,4 arası olan 'fosfat buffered' tampon solüsyonunda (PBS) iki ayrı şalede 2–3 dakika yıkandı. Doku çevresi silinerek dokunun nemli kalmasını sağlayacak şekilde kapalı ve nemli ortama konuldu.

6. Doku üzerine primer antikor damlatılarak +4° C'lik buzdolabında nemli bir ortamda 3 gece bekletildi.

7. Kesitler PBS ile iki-üç dakika yıkandı, doku çevresi silindi.

8. Broad spektrum ikinci antikor damlatılarak 20 dakika nemli ortamda inkübe edildi.

9. Tekrar PBS ile iki-üç dakika yıkanarak doku çevresi silindi.

10. HRP-streptavidin damlatılarak nemli ortamda 30 dakika inkübe edildi.

11. Tekrar PBS ile iki-üç dakika yıkanarak doku çevresi silindi.

12. AEC kromojen damlatılarak 20 dakika nemli ortamda inkübe edildi.

13. Kesitler distile su ile yıkandı.
14. Mayer-Hematoksilen ile 5 dakika zemin boyaması yapıldı ve musluk suyunda yıkandı, doku çevresi silindi.
15. % 0.25'lik amonyaklı suda doku zemini mavileştirildi ve tekrar distile su ile yıkandı.
16. Lamlar su bazlı kapama maddesi ile kapatıldı. (Aqueous Mount Low Viscosity – Scytek Ref: AML-030 lot.11346)

3.2. Değerlendirme

Tüm kesitler ışık mikroskopunda iki araştırmacı tarafından önce ayrı, sonra birlikte değerlendirildi.

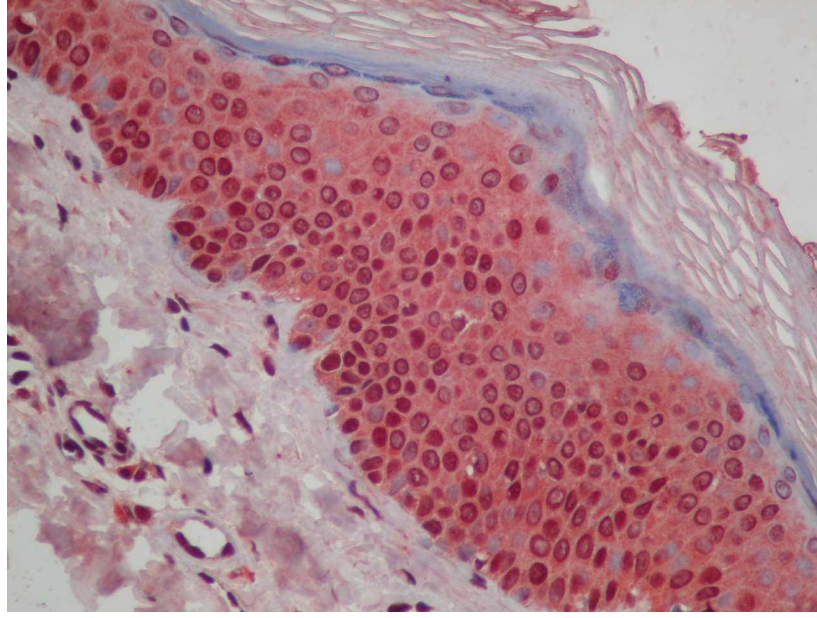
BRCA1 Neomarker ve BRCA2 için nükleer boyanma, BRCA1 Dako içinse sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi (Kontrol dokulardaki boyanma paternlerine göre). Pozitif boyanan olguların, BRCA1 Neomarker ve BRCA2 için boyanma yüzdeleri, BRCA1 DakoCytomation için ise boyanma şiddeti belirlendi. Daha sonra istatistiksel analiz için BRCA1 Neomarker ve BRCA2 nükleer boyanma yüzdeleri, % 50'nin altı ve % 50 ve üzeri olarak ikiye ayrıldı. BRCA1 DakoCytomation içinse tüm olgular % 50'nin üzerinde ve sitoplazmik boyanma gösterdiği için sitoplazmik boyanma yoğunlukları ölçüldü. Boyanma yoğunlukları kuvvetli (+++), orta derecede şiddetli (++) ve zayıf (+) olarak üçe ayrıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSSPC paket programı kullanıldı. Tanı, status, over için evre, meme için grade ve BRCA1 DakoCytomation, BRCA1 Neomarker ve BRCA2 Novus boyanma yüzdeleri ile ilgili verilerin karşılaştırılması için Ki-Kare testleri ve yüzde dağılımlarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney testi kullanılmış ve p değerleri hesaplanmıştır. P'nin 0.05'ten küçük değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

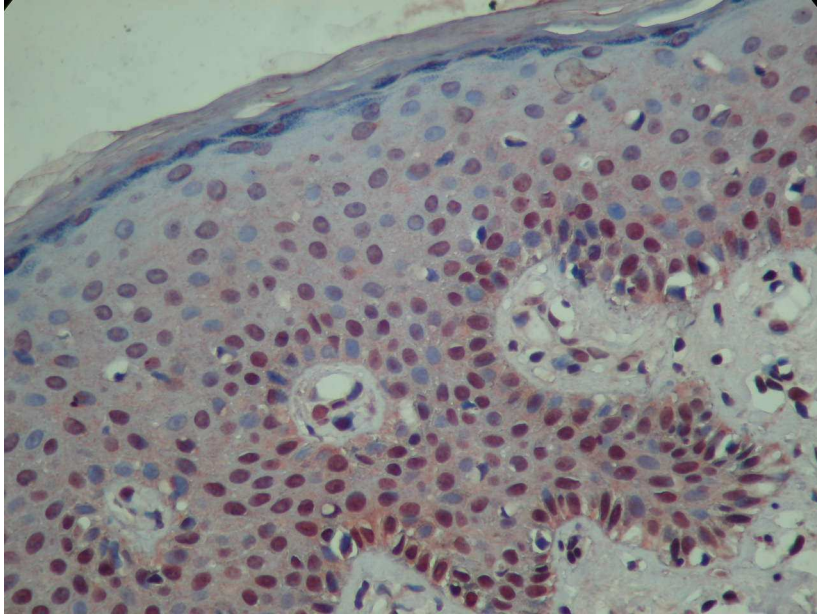
4. BULGULAR

Bu çalışmada, 1996–2006 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış 50 yaş altı 49 over, 48 meme ve 4 fallop tüp karsinomu olgusunda immünohistokimyasal yöntemle BRCA1 ve BRCA2 protein ekspresyonunu değerlendirildi.

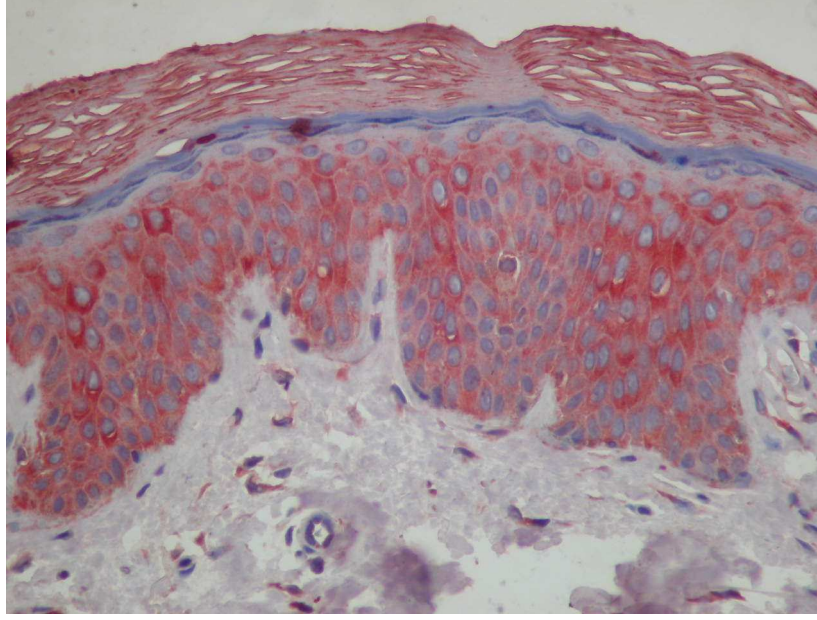
BRCA1 için,DakoCytomation'dan, BRCA1'in C terminal ucundaki 1839-1863 amino asitlere uyan Anti-BRCA1 monoklonal Mouse (clone GLK-2, code:M3606, Lot0020B) antikoru ve Neomarker'dan Ab-4 (Clone 1BRC04) Mouse monoklonal antikoru, BRCA2 için ise Novus Biologicals'tan, BRCA2'nin 3245-3418 amino asitlerine uyan, rabbit polyclonal BRCA2 antikoru (Katalog numarası ab 16825, Lot:104970) kullanıldı.Kontrol dokulardaki boyanma paternlerine paralel olarak, BRCA1 Neomarker ve BRCA2 için nükleer boyanma, BRCA1 DakoCytomation içinse sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi . Pozitif boyanan olguların BRCA1 Neomarker ve BRCA2 için boyanma yüzdeleri belirlendi ve daha sonra istatistiksel analiz için bu yüzdeler, % 50'nin altı ve % 50 ve üzeri olarak ikiye ayrıldı. BRCA1 Dako içinse tüm olgular % 50'nin üzerinde boyanma gösterdiği için boyanma şiddeti ölçüldü. Boyanma şiddetleri, kuvvetli (+++), orta derecede şiddetli (++) ve zayıf (+) olarak üçe ayrıldı. Kontrol doku olarak BRCA1 ve BRCA2'nin insanda en yüksek düzeyde eksprese edildiği bilinen timus, cilt, normal meme ve over dokuları kullanıldı^{5,88,89}. Kontrol dokularda, BRCA1 Neomarker ve BRCA2 Novus ile % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma saptandı. BRCA1 (DakoCytomation) ile ise kontrol dokularda sitoplazmik kuvvetli (+++) boyanma izlendi.(şekil 1-12)



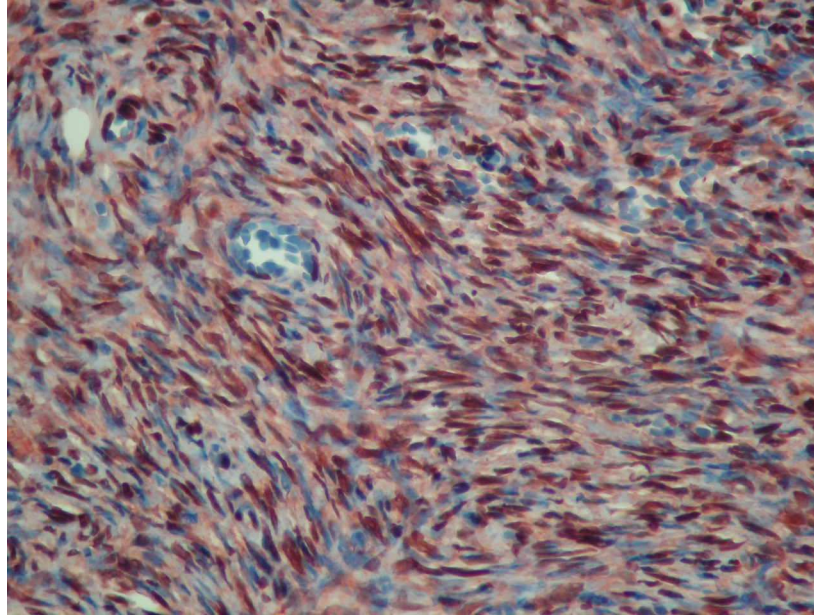
Şekil 2. Kontrol cilt dokusunda BRCA2 (Novus) ile saptanan pozitif nükleer boyanma.



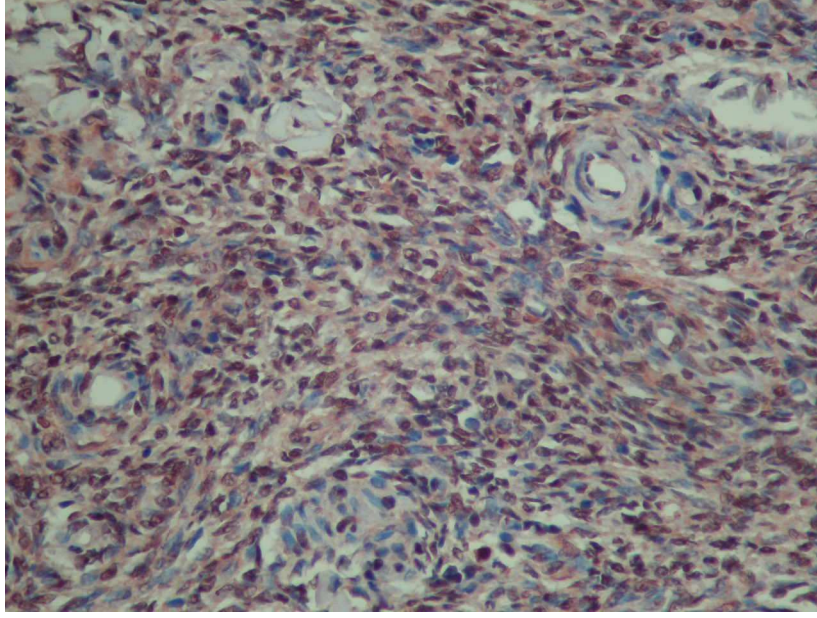
Şekil 3. Kontrol cilt dokusunda BRCA1 (Neomarker) ile satanan pozitif nükleer boyanma



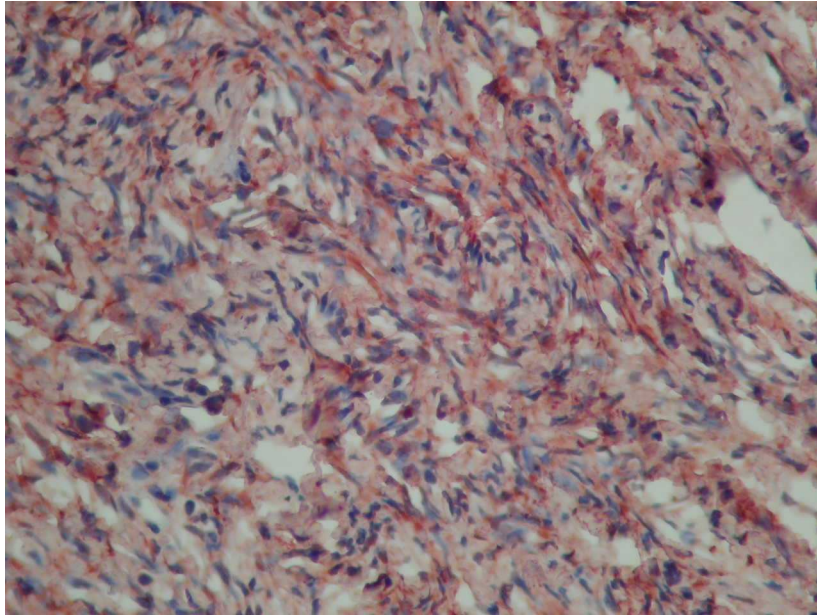
Şekil 4. Kontrol cilt dokusunda BRCA1 (DakoCytomation) ile saptanan pozitif sitoplazmik boyanma



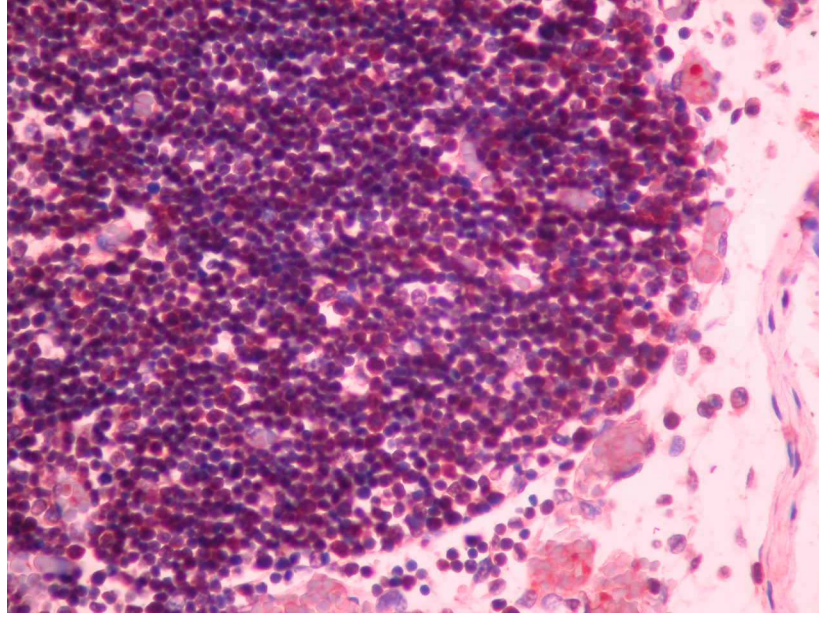
Şekil 5. Kontrol over dokusunda BRCA2 (Novus) ile saptanan pozitif nükleer boyanma



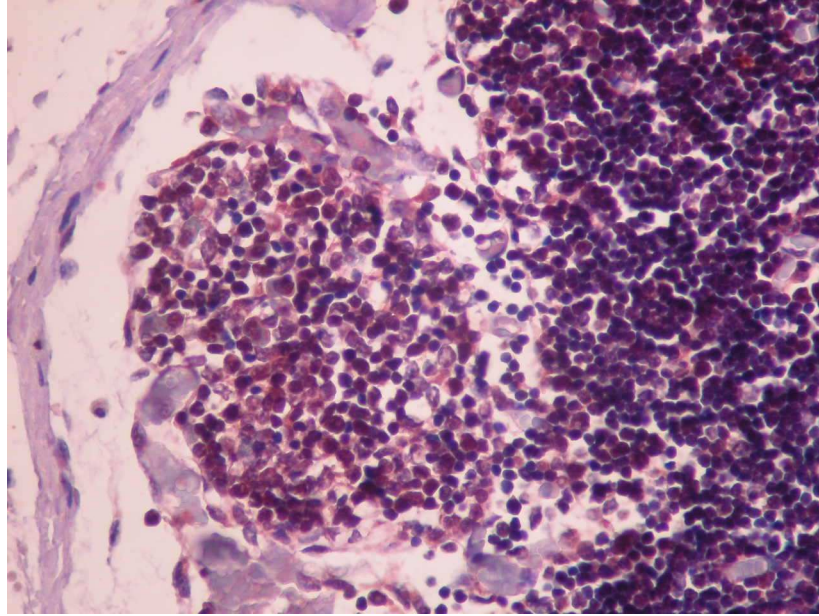
Şekil 6. Kontrol over dokusunda BRCA1(Neomarker) ile saptanan pozitif nükleer boyanma



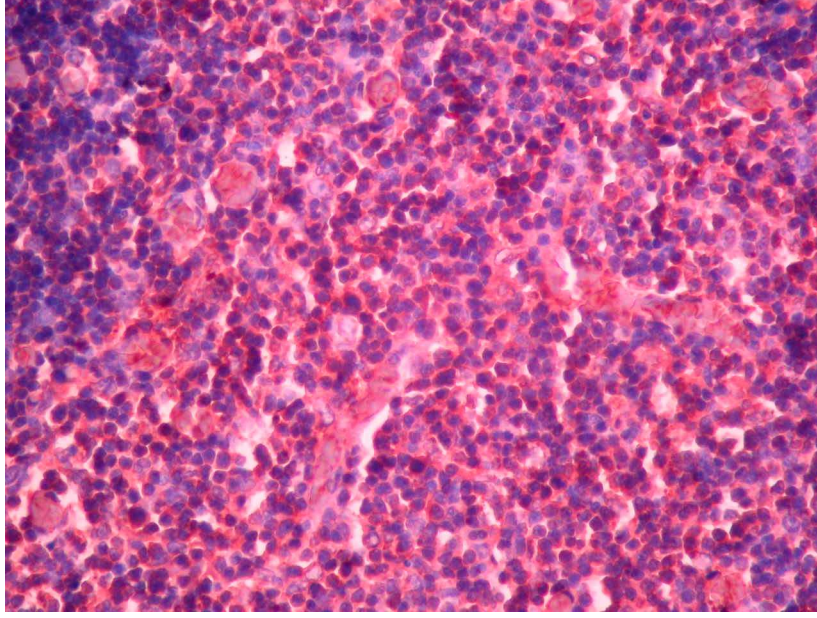
Şekil 7. Kontrol over dokusunda BRCA1 (DakoCytomation) ile saptanan pozitif sitoplazmik boyanma



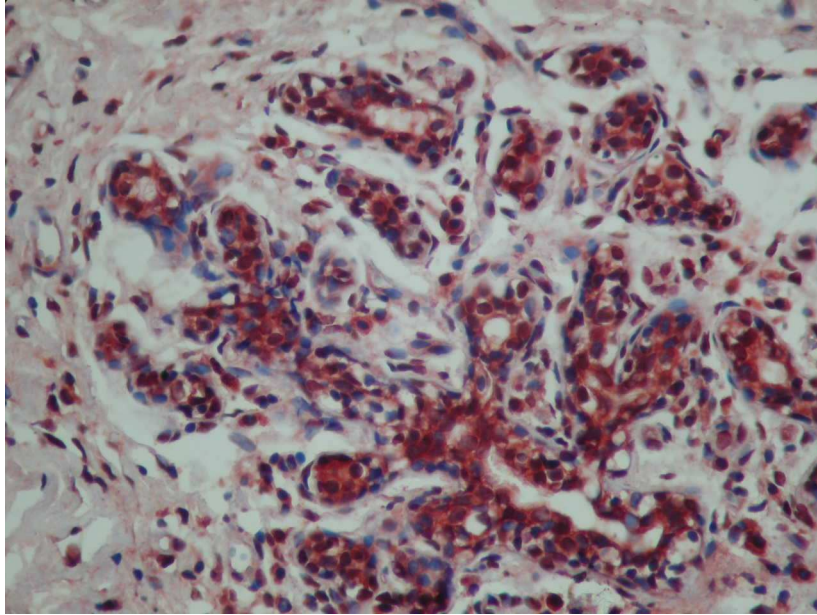
Şekil 8. Kontrol timus dokusunda BRCA2 (Novus) ile saptanan pozitif nükleer boyanma



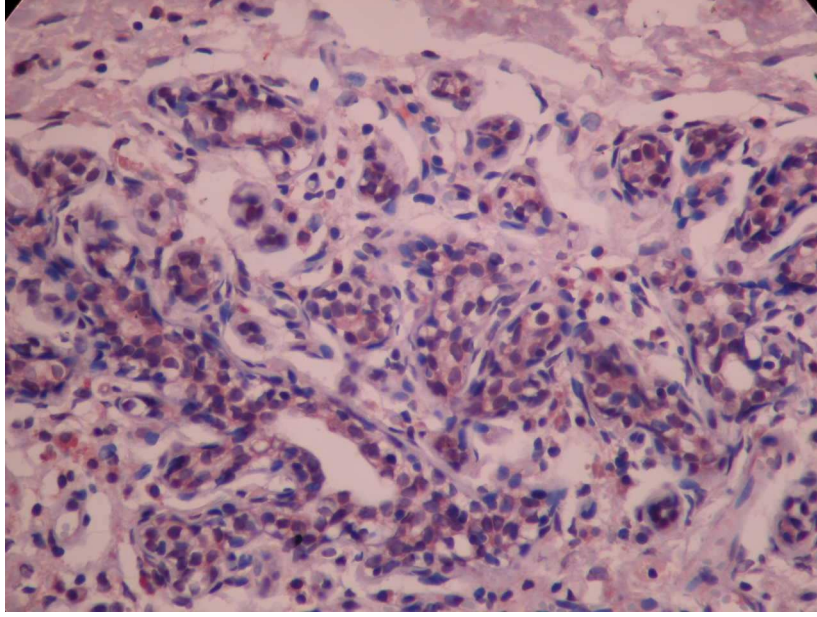
Şekil 9. Kontrol timus dokusunda BRCA1(Neomarker) ile saptanan pozitif nükleer boyanma



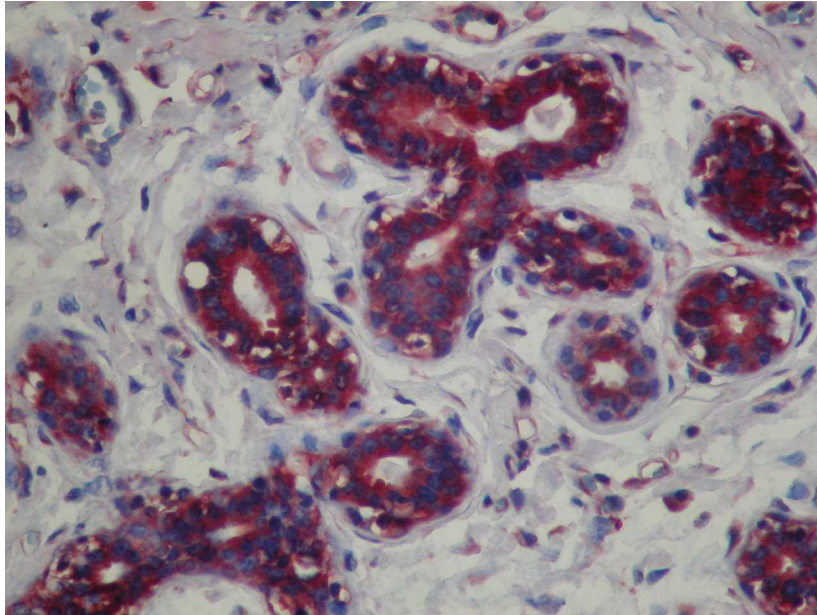
Şekil 10. Kontrol timus dokusunda BRCA1 (DakoCytomation) ile saptanan pozitif sitoplazmik boyanma



Şekil 11. Kontrol meme dokusunda BRCA2 (Novus) ile saptanan pozitif nükleer boyanma



Şekil 12. Kontrol meme dokusunda BRCA1 (Neomarker) ile saptanan pozitif nükleer boyanma



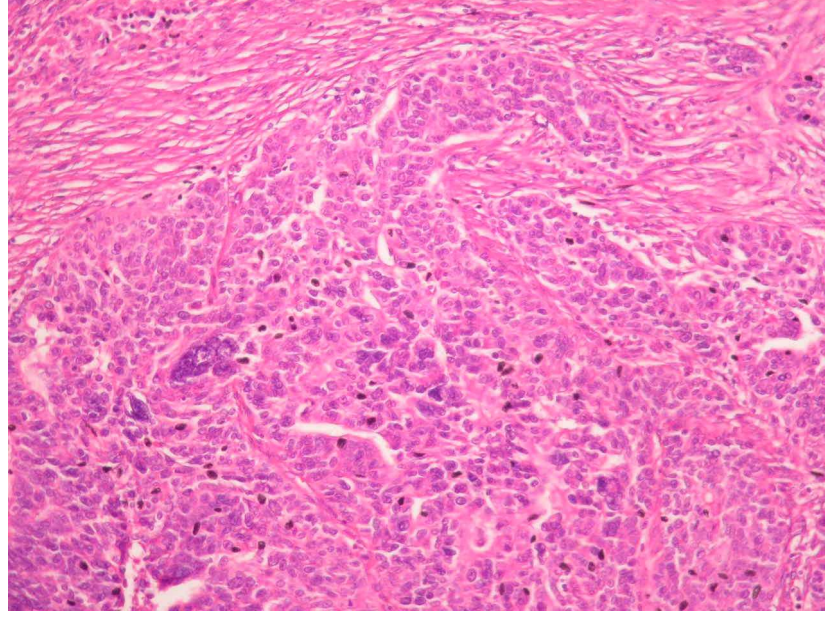
Şekil 13. Kontrol meme dokusunda BRCA1 (DakoCytomation) ile saptanan pozitif sitoplazmik boyanma

48 meme olgusunun 45'i (% 93.8) invaziv duktal karsinom, 3'ü (% 6.3) ise invaziv duktal karsinom dışı (1 atipik medüller karsinom, 1 Mikst duktal + tübüler + lobüler karsinom, 1 tübüler karsinom alanları içeren duktal karsinom) idi. Meme olgularının yaş ortalaması 42.00 ± 8.2 olup en düşük yaş 30, en yüksek yaş 50 idi. Olgular Black gradeleme sistemine göre gradelendi. Olguların % 58.7'si grade III, % 37.0'ı grade II, % 4.3'ü ise grade I'di. Meme olgularının % 79.2'si hayatta, % 20.8'i eksitus idi. Bunlar arasında grade I olguların % 100.0'ü hayatta idi. Grade II olguların % 88.2'si hayatta, % 11.8'i eksitus idi. Grade III olguların ise % 70.4'ü hayatta, % 29.6'sı ise eksitus idi.

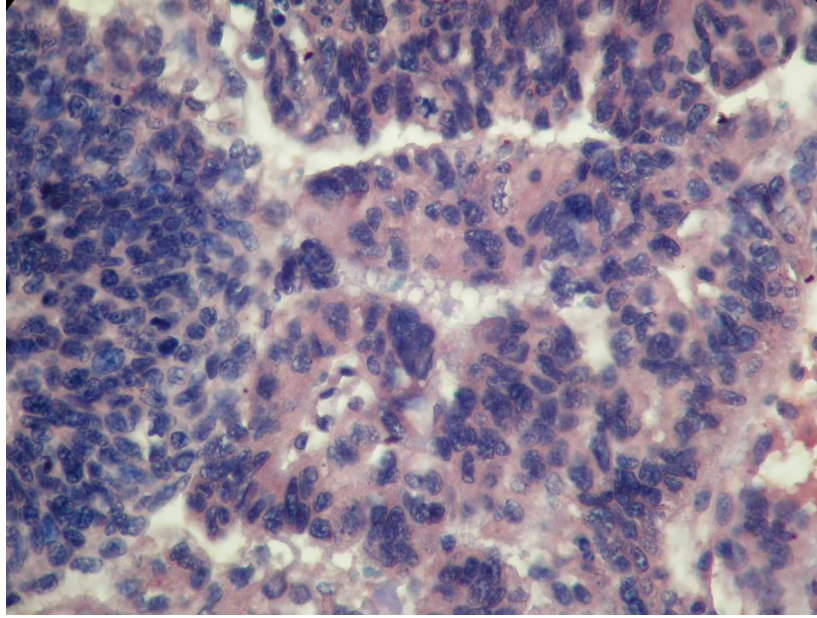
49 over olgusunun 42'si (% 85.7) seröz adenokarsinom, 7'si (% 14.3) ise seröz borderline tümördü. Over olgularının yaş ortalaması 40.00 ± 8.2 olup, en düşük yaş 19, en yüksek yaş 50 idi. Olgular FIGO klinik evreleme sistemine göre evrelendi. Olguların % 55.6'sı evre III, % 20.0'ı evre I, % 13.3'ü evre IV, % 11.1'i evre II idi. Over olgularının % 60.5'i hayatta, % 39.5'i eksitustu. 6 olgunun yaşam statusuna ulaşamadı. Evre I ve evre II olguların % 100.0'ı hayatta iken evre III olguların % 45.8'i hayatta, % 54.2'si eksitus idi. Evre IV olguların ise % 40.0'ı hayatta, % 60.0'ı eksitustu.

Over seröz adenokarsinom olgularının 16'sı (% 32.7) yüksek grade'li idi, solid alanlar baskındı, fazla sayıda ve atipik mitozlar, nükleer pleomorfizm ve bizar nükleuslar dikkatimizi çekti (Resim 13-14). Bu yüksek grade'li 16 over karsinomunun 10'u (% 62.5) hayatta, 6'sı (% 37.5) eksitus idi. Bu olguların yaşam statusları ile iki BRCA1 ve bir BRCA2 antikorumun boyanma paternleri arasındaki ilişkiye baktık. BRCA1 Neomarker nükleer boyanma yüzdelelerini incelediğimizde, yaşayan olguların % 30'u (3/10 olgu), % 50'nin altında nükleer boyanma gösterirken, eksitus olan olguların % 70'i (7/10) % 50'nin altında nükleer boyanma göstermekteydi. BRCA2 (Novus) antikorumları ile ise, yaşayan olguların % 27.3'ünde (3/11), % 50'nin altında nükleer boyanma izlenirken, bu oranın eksitus olanlarda % 72.7'ye (8/11)'e çıktığı saptandı (Resim 13-16) Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, nükleer boyanmanın fizyolojik fenotipi temsil ettiği ve iyi prognozla ilişkili olduğunu savunan yayınları desteklemektedir⁴. BRCA1 Dako boyanma şiddeti ise, yaşayan olguların % 66.7'sinde (+), % 16.7'sinde (++), % 16.7'sinde (+++) bulundu. Eksitus olan olguların ise % 50'sinde (++), % 30'unda (+), % 20'sinde (+++) şiddetinde sitoplazmik boyanma saptanmış olup anlamlı bulunmadı.

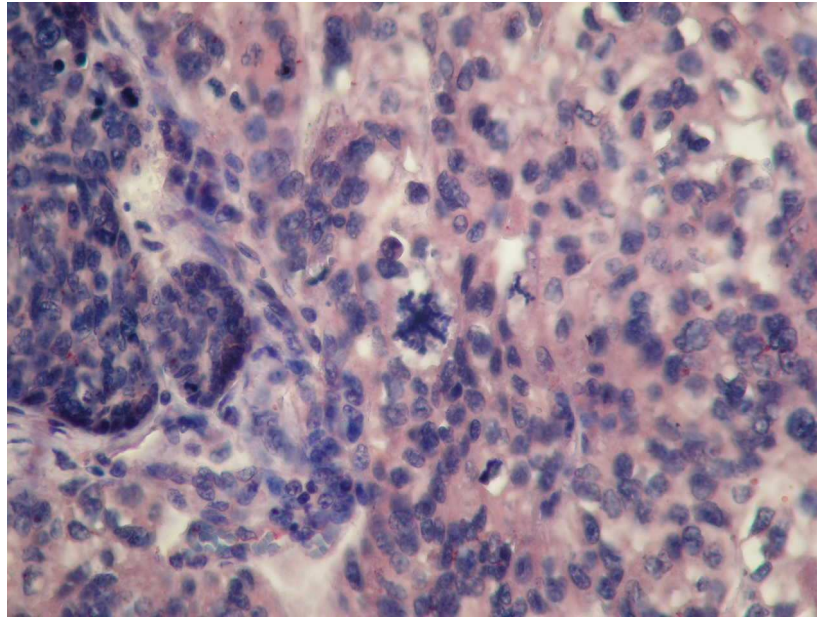
Over olgularının yedisi (% 14.3) seröz borderline tümördü. Bu olguların altısı evre I, biri evre II idi. BRCA1 Neomarker ve BRCA2 Novus antikorları ile olguların tamamında % 50 ve üzeri nükleer pozitif boyanma saptandı. BRCA1 DakoCytomation ile ise yine olguların hepsinde orta şiddette ve kuvvetli sitoplazmik pozitivite saptandı.



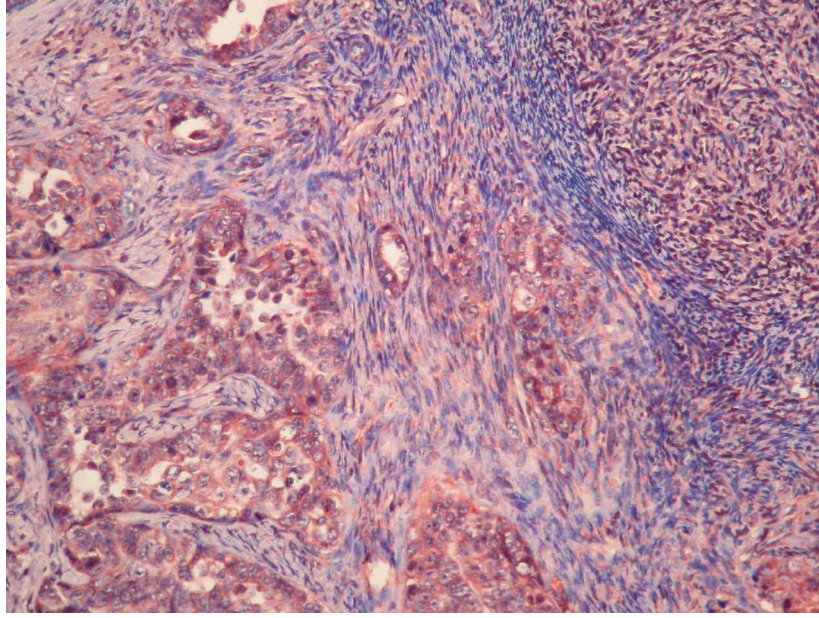
Şekil 14. Solid alanları baskın, bizar multinükleer nükleuslar içeren yüksek grade’li over seröz adenokarsinomu



Şekil 15. Solid alanları baskın, bizar multinükleer nükleuslar içeren yüksek grade’li over seröz adenokarsinomunda BRCA2 (Novus) negatifliği

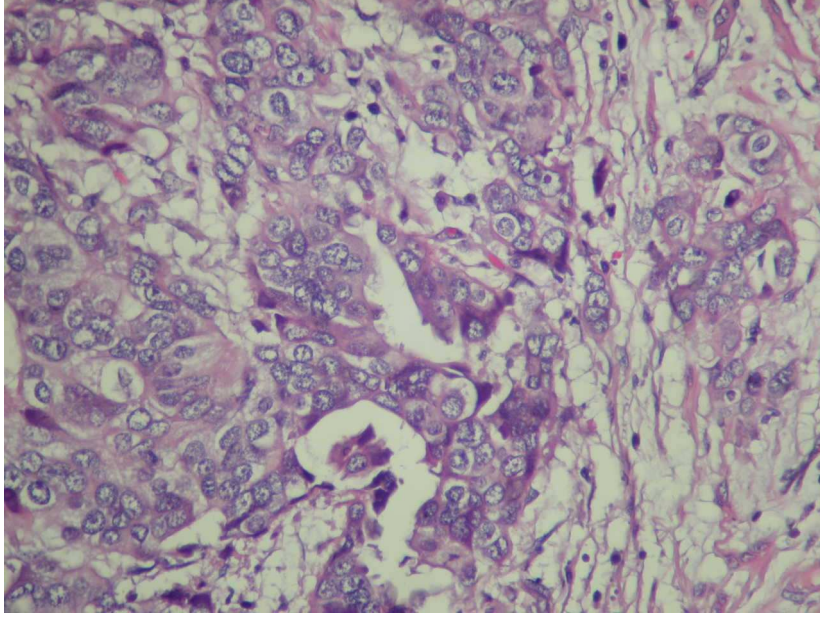


Şekil 16. Atipik mitozlar içeren yüksek grade’li over seröz adenokarsinomunda BRCA1(Neomarker) ile saptanan negatif boyanma

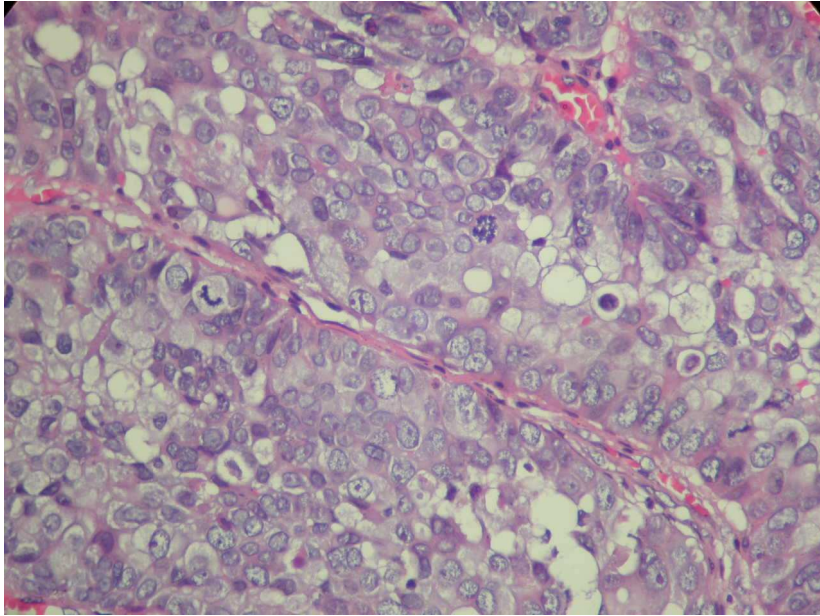


Şekil 17. BRCA2 (Novus) ile normal over dokusunda % 50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma görülürken tümöral dokuda nükleer boyanmanın % 50'nin altında izlendiği over seröz adenokarsinoma olgusu.

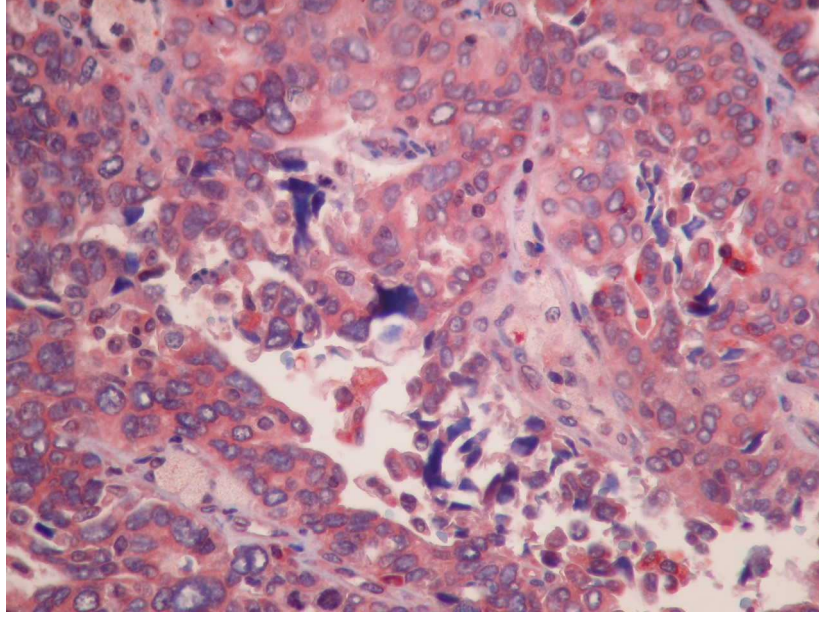
4 fallop tüp karsinoma olgusunun hepsi yüksek grade'li seröz adenokarsinoma idi (Resim 17-18). Olguların yaş ortalaması 62.00 idi ve hepsi hayatta idi. Bir olgu (% 25) evre I iken iki olgu(% 50) evre II idi. Olgulardan birinin evresine ulaşılamadı. BRCA2 (Novus) antikorları ile olguların % 100'ünde % 50'nin altında nükleer boyanma saptandı. (Resim 20-22) BRCA1 (DakoCytomation) ile ise boyanma şiddeti olguların % 75'inde sitoplazmik (+) iken, % 25'inde sitoplazmik (++) idi. (Resim 19). Bu bulgular da BRCA1/2 boyanma azalması veya kaybının yüksek grade ile korele olduğunu savunan yayınları desteklemektedir⁴.



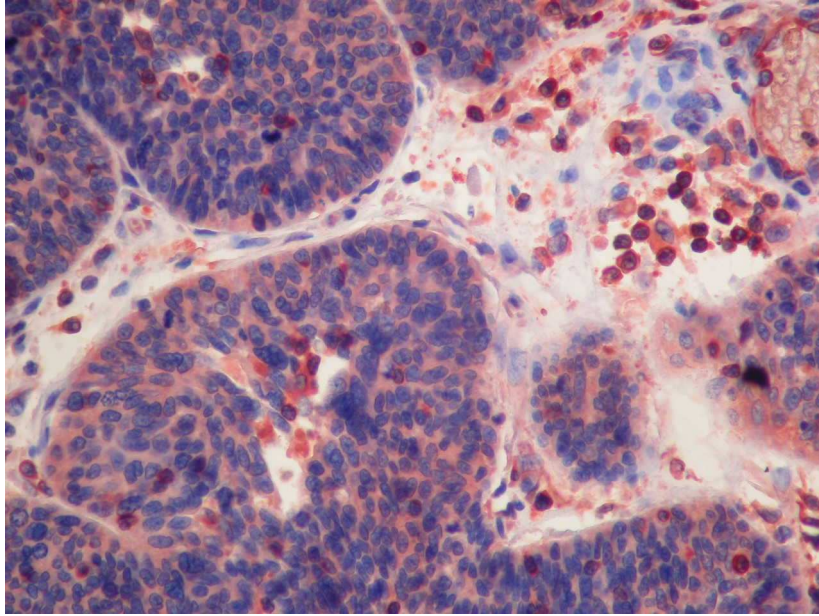
Şekil 18. Yüksek grade'li bir fallop tüp karsinomu (H.E.)



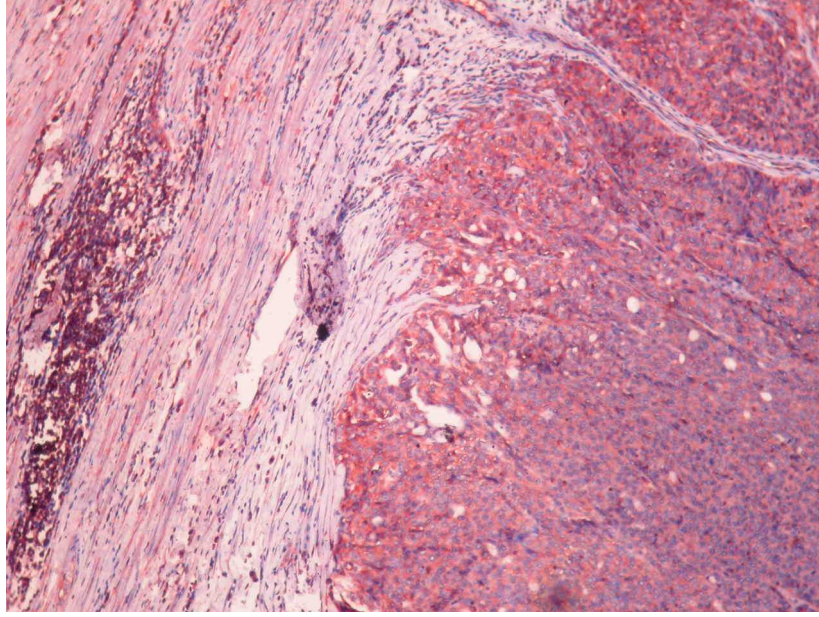
Şekil 19. Yüksek grade'li diğer bir fallop tüp karsinomu (H.E.)



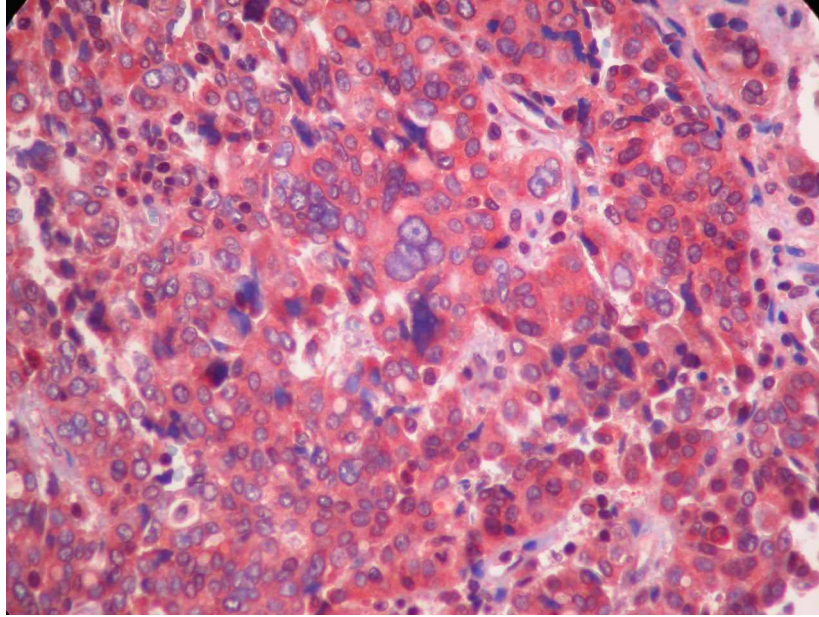
Şekil 20. Yüksek grade'li bir fallop tüpü karsinomu olgusunda zayıf (+) BRCA1(Dako) boyanması



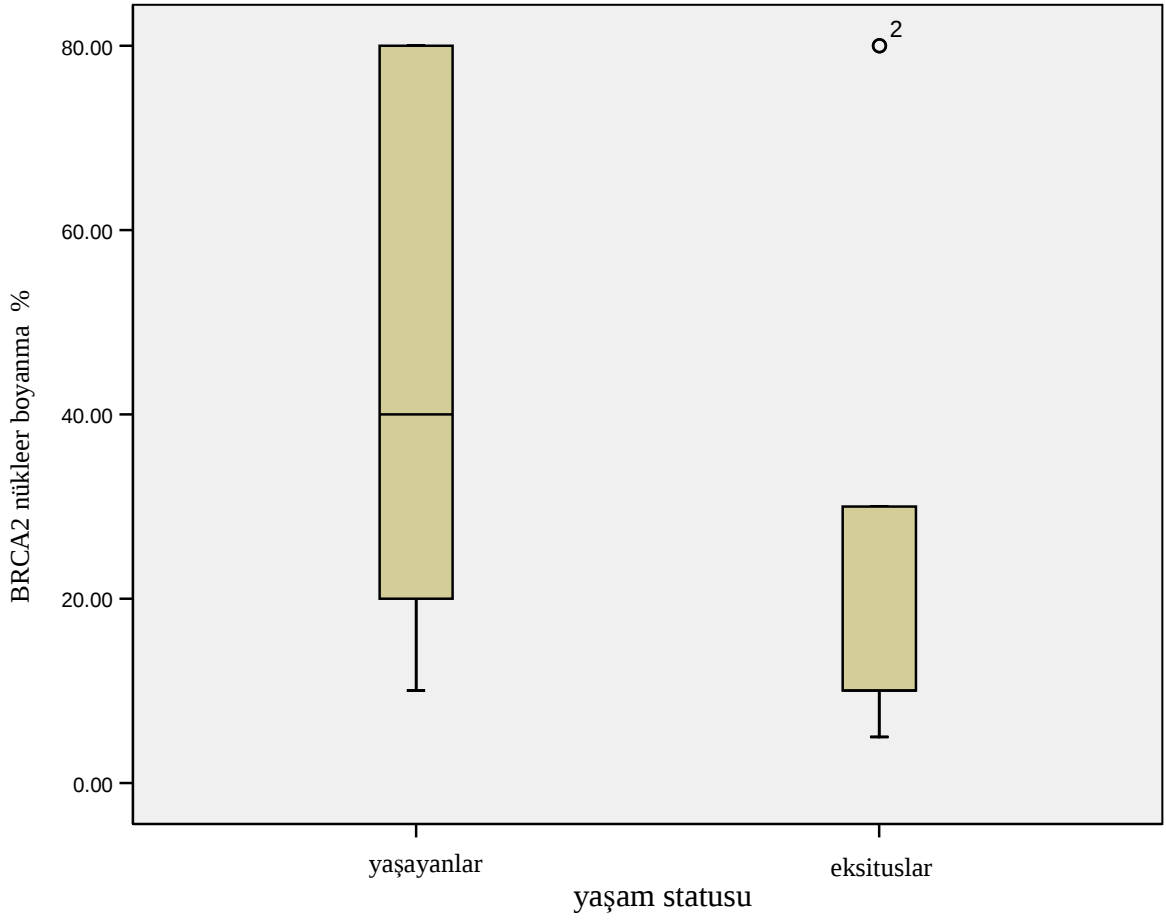
Şekil 21. Yüksek grade'li bir fallop tüpü karsinomu olgusunda BRCA2(Novus) ile izlenen negatif nükleer boyanma. Sağ üst-orta alanda bulunan lenfositlerdeki kuvvetli nükleer pozitiviteye dikkat ediniz.



Şekil 22. BRCA2 (Novus) ile negatif nükleer boyanma gösteren başka bir fallop tüpü karsinomu olgusu. Solda kontrol doku kabul edilen kuvvetli nükleer pozitif boyanma gösteren lenfosit topluluğu izlenmekte.



Şekil 23. Yüksek grade'li tuba karsinomu olgusunda BRCA2 (Novus) ile % 50'nin altında nükleer boyanma izlenirken stromadaki reaktif lenfositlerde % 50'nin üzerinde nükleer pozitivite dikkati çekmektedir.



Şekil 24. Yüksek grade’li over seröz adenokarsinoma olgularında BRCA2 (Novus) nükleer boyanma yüzdesi ile yaşam statusu karşılaştırılması

4.1. BRCA 1 (DakoCytomation) boyanma paterninin tüm parametrelerle ilişkisi

Kontrol dokularda BRCA1 (DakoCytomation) ile % 50’nin üzerinde sitoplazmik kuvvetli (+++) pozitivite elde edildi. (Resim 3, 6, 9, 12) Over, meme ve tuba karsinomu olgularının hepsinde % 50’nin üzerinde pozitif boyanma izlendiğinden, değerlendirme boyanma şiddetine göre yapıldı. Boyanma şiddeti, zayıf (+), orta şiddette (++) ve kuvvetli (+++) olarak üçe ayrıldı.

Over olgularında BRCA1 (DakoCytomation) boyanma şiddeti ile olguların evresi ve yaşam statusu arasındaki ilişkiye bakıldı. Evre I ve evre II olguların % 100’ü hayatta idi. Evre I olguların % 55.6’sı (++), % 22.2’si (+), % 22.2’si (+++) şiddette boyanma gösterirken evre II

olguların % 50.0'ı (+), % 50.0'ı (++) şiddette boyanma gösterdi. Evre III olguların ise % 54.2'si eksitus, % 45.8'i hayatta idi. Eksitus olan olguların % 61.5'i (++) , % 23.1'i (+), % 15.4'ü (+++) şiddette boyanma gösterdi. Yaşayan olguların da % 54.5'i (++) , % 36.4'ü (+), % 9.1'i (+++) şiddette boyanma gösterdi. Evre IV olguların % 60'ı eksitus, % 40'ı hayatta idi. Yaşayan olguların hepsi (+)şiddette boyanma gösterirken, eksitus olan olguların % 33,3'ü (+), % 33,3'ü (++) , % 33,3'ü ise (+++) şiddette boyanma gösterdi. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Tablo 9. Over Olgularında BRCA1 (Dako) Boyanma Yoğunluğu İle Evre ve Yaşam Statüsü İlişkisi

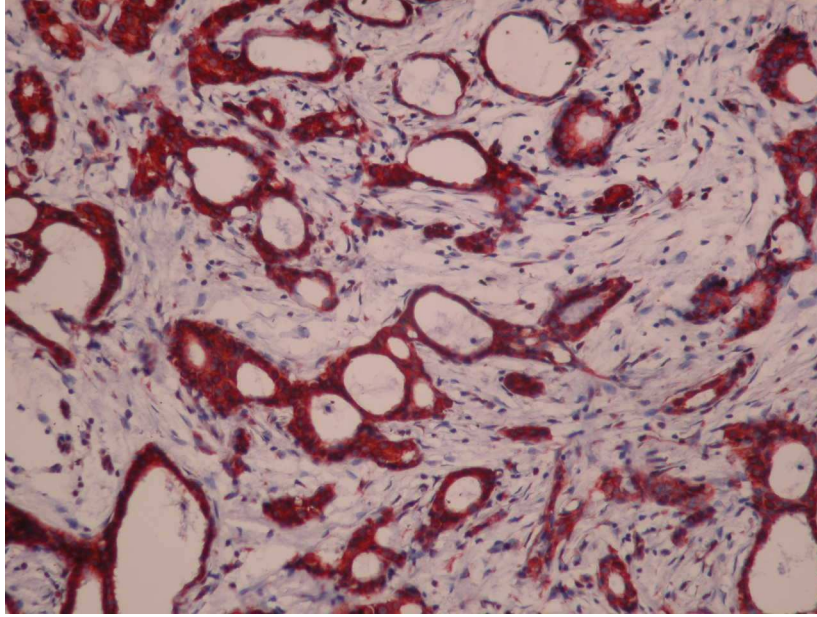
Evre				yaşayan	eksitus	total
Evre I	BRCA1 (Dako-intensite)	zayıf(+)	Sayı	2		2
			% B1dako int	% 100.0		% 100.0
			% status	% 22.2		% 22.2
		orta şiddette(++)	Sayı	5		5
			% B1 dako int	% 100.0		% 100.0
			% status	% 55.6		% 55.6
		kuvvetli(+++)	Sayı	2		2
			% B1 dako int	% 100.0		% 100.0
			% status	% 22.2		% 22.2
Total			Sayı	9		9
			% B1 dako int	% 100.0		% 100.0
			% status	% 100.0		% 100.0
Evre II	BRCA1 (Dako-intensite)	zayıf(+)	Sayı	2		2
			% B1 dako int	% 100.0		% 100.0
			% status	% 50.0		% 50.0
		orta şiddette(++)	Sayı	2		2
			% B1 dako int	% 100.0		% 100.0
			% status	% 50.0		% 50.0

Tablo 9. Over Olgularında BRCA1 (Dako) Boyanma Yoğunluğu İle Evre ve Yaşam Statüsü İlişkisi (Devamı)

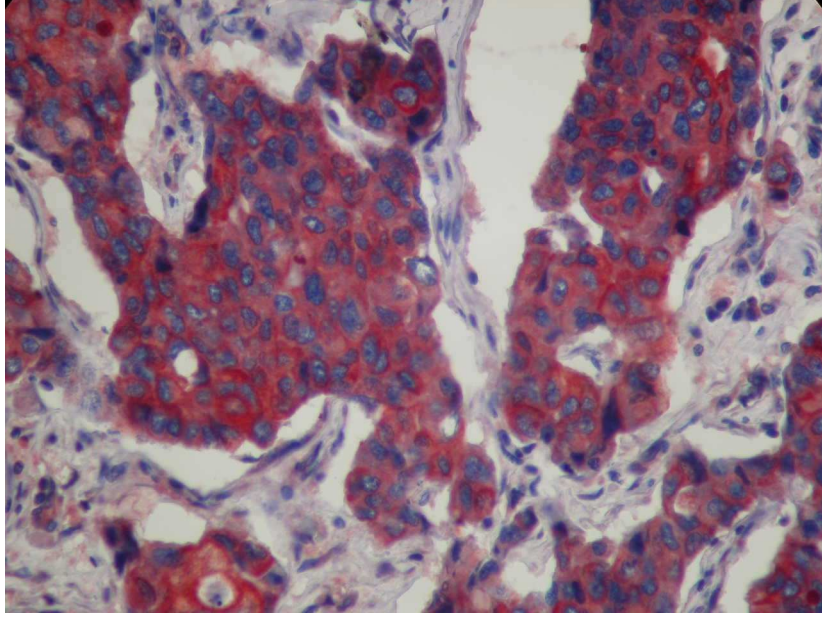
Total			Sayı	4		4
			% B1 dako int	% 100.0		% 100.0
			% status	% 100.0		% 100.0
Evre III	BRCA1	zayıf(+)	Sayı	4	3	7
	(Dako-intensite)		% B1 dako int	% 57.1	% 42.9	% 100.0
			% status	% 36.4	% 23.1	% 29.2
orta şiddette(++)			Sayı	6	8	14
			% B1 dako int	% 42.9	% 57.1	% 100.0
			% status	% 54.5	% 61.5	% 58.3
kuvvetli(+++)			Sayı	1	2	3
			% B1 dako int	% 33.3	% 66.7	% 100.0
			% status	% 9.1	% 15.4	% 12.5
Total			Sayı	11	13	24
			% B1 dako int	% 45.8	% 54.2	% 100.0
			% status	% 100.0	% 100.0	% 100.0
Evre IV	BRCA1	zayıf(+)	Sayı	2	1	3
	(Dako-intensite)		% B1 dako int	% 66.7	% 33.3	% 100.0
			% status	% 100.0	% 33.3	% 60.0
orta şiddette(++)			Sayı	0	1	1
			% B1 dako int	% 0.0	% 100.0	% 100.0
			% status	% 0.0	% 33.3	% 20.0
Kuvvetli(+++)			Sayı	0	1	1
			% B1 dako int	% 0.0	% 100.0	% 100.0
			% status	% 0.0	% 33.3	% 20.0
Total			Sayı	2	3	5
			% B1 dako int	% 40.0	% 60.0	% 100.0
			% status	% 100.0	% 100.0	% 100.0

Meme olgularında ise BRCA1 (DakoCytomation) boyanma şiddeti ile grade ve yaşam statusu arasındaki ilişkiye bakıldı. Grade I olguların % 100'ü hayatta idi ve bunlarında % 100'ü (+++) şiddette boyanma gösterdi. (Resim-23) Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

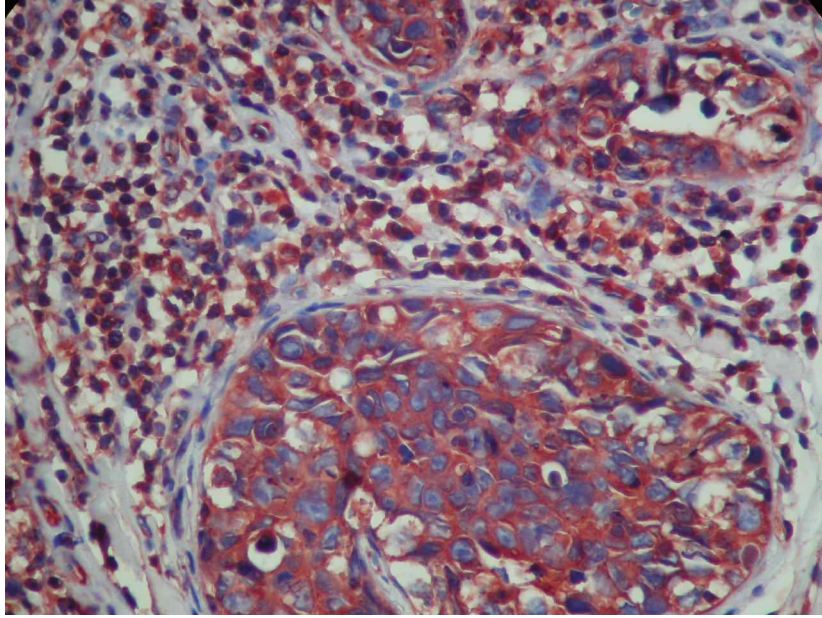
Grade II olguların % 88.2'si hayatta olup, % 11.8'i eksitus idi. Eksitus olan olguların % 100.0'ı (+++) boyanma göstermişti. Yaşayan olguların ise % 66.7'si (++), % 33.3'ü (+) şiddette boyanma gösterdi. Grade III olguların % 70.4'ü hayatta, % 29.6'sı eksitus idi. Yaşayanların % 52.6'sı (++), % 31.6'sı (+++), % 15.8'i (+) boyanma gösterdi. Eksitusların ise % 50.0'ı (+), % 37.5'i (++), % 12.5'i ise (+++) şiddette boyanma gösterdi. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



Şekil 25. Grade I meme karsinomu olgusunda BRCA1 (DakoCytomation) ile kuvvetli (+++) sitoplazmik boyanma



Şekil 26. Grade II meme karsinomu olgusunda BRCA1(DakoCytomation) ile orta şiddette (++) sitoplazmik boyanma



Şekil 27. Grade III meme karsinomu olgusunda BRCA1 (DakoCytomation) ile hem kontrol doku olan lenfositik infiltratta hem de tümöral dokuda orta şiddette(++) pozitif sitoplazmik boyanma

Tablo 10. Meme Olgularında BRCA1(Dako) Boyanma Yoğunluğu İle Grade ve Yaşam Statusu İlişkisi

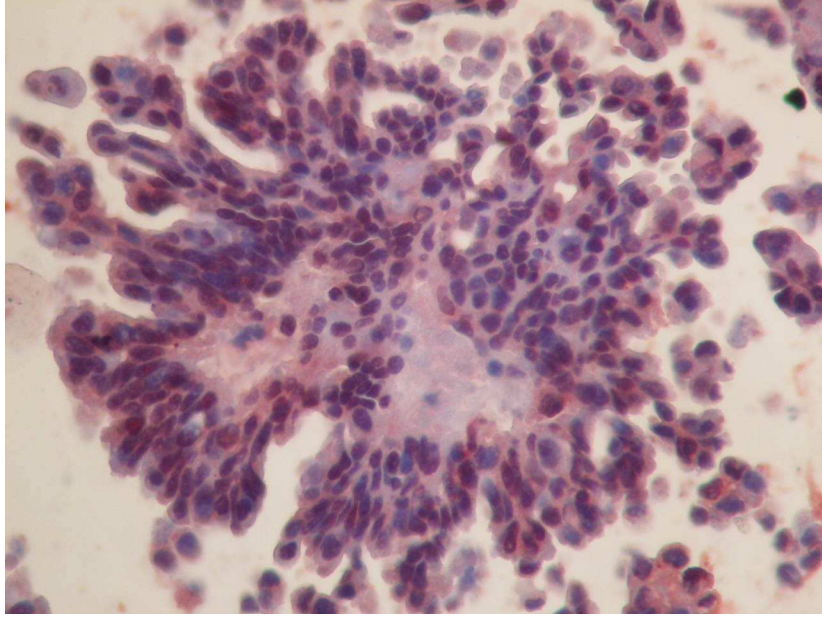
GRADE				yaşayan	eksitus	Total
GRADE I	BRCA1 (Dako-intensite)	kuvvetli	Sayı	2		2
			% B1 dako int	% 100.0		% 100.0
			% yaşam status	% 100.0		% 100.0
Total			Sayı	2		2
			% B1 dako int	% 100.0		% 100.0
			% yaşam status	% 100.0		% 100.0
GRADE II	BRCA1 (Dako-intensite)	zayıf	Sayı	5	0	5
			% B1 dako int	% 100.0	% 0.0	% 100.0
			% yaşam status	% 33.3	% 0.0	% 29.4
		orta şiddette	Sayı	10	0	10
			% B1 dako int	% 100.0	% 0.0	% 100.0
			% yaşam status	% 66.7	% 0.0	% 58.8
		kuvvetli	Sayı	0	2	2
			% B1 dako int	% 0.0	% 100.0	% 100.0
			% yaşam status	% 0.0	% 100.0	% 11.8
Total			Sayı	15	2	17
			% B1 dako int	% 88.2	% 11.8	% 100.0
			% yaşam status	% 100.0	% 100.0	% 100.0
GRADE III	BRCA1 (Dako-intensite)	zayıf	Sayı	3	4	7
			% B1 dako int	% 42.9	% 57.1	% 100.0
			% yaşam status	% 15.8	% 50.0	% 25.9
		orta şiddette	Sayı	10	3	13
			% B1 dako int	% 76.9	% 23.1	% 100.0
			% yaşam status	% 52.6	% 37.5	% 48.1
		kuvvetli	Sayı	6	1	7
			% B1 dako int	% 85.7	% 14.3	% 100.0
			% yaşam status	% 31.6	% 12.5	% 25.9
Total			Sayı	19	8	27
			% B1 dako int	% 70.4	% 29.6	% 100.0
			% yaşam status	% 100.0	% 100.0	% 100.0

4.2. BRCA1 (Neomarker) Boyanma Paterninin Tüm Parametrelerle İlişkisi

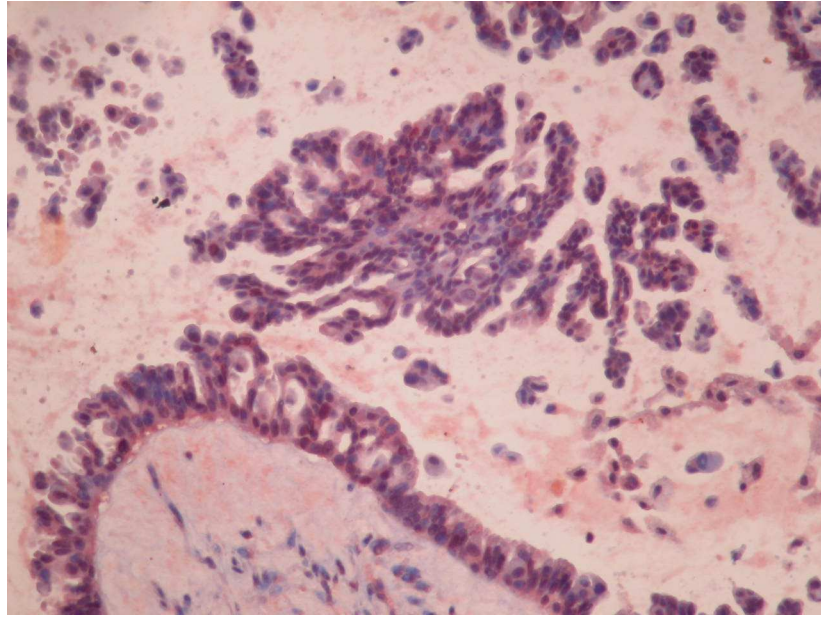
Kontrol dokularda BRCA1 Neomarker ile % 50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma elde edildi (Resim 2, 5, 8, 12). Tümöral dokulardaki boyanma paterni ise % 50'nin altında ve % 50 ve üzeri nükleer pozitivite olarak ikiye ayrıldı.

Over olgularında BRCA1 (Neomarker) nükleer boyanma yüzdesi ile evre ve yaşam statusu arasındaki ilişkiye bakıldı. Evre I ve evre II olguların % 100.0'ı hayatta olup, evre I olguların % 66.7'si % 50 ve üzeri nükleer boyanma gösterirken, % 33.3'ü % 50'nin altında nükleer boyanma gösterdi. Evre II olguların ise tamamı (% 100.0) % 50 ve üzeri pozitif nükleer boyanma gösterdi. Evre I ve II olguların prognozunu iyi olduğunu göz önüne alırsak, evre I ve II olgularımızda saptadığımız yüksek nükleer pozitif boyanma oranları, literatürdeki BRCA yüksek nükleer pozitivitesinin fizyolojik fenotipi ve iyi prognozu temsil ettiği yönündeki yayınları desteklemektedir⁴.

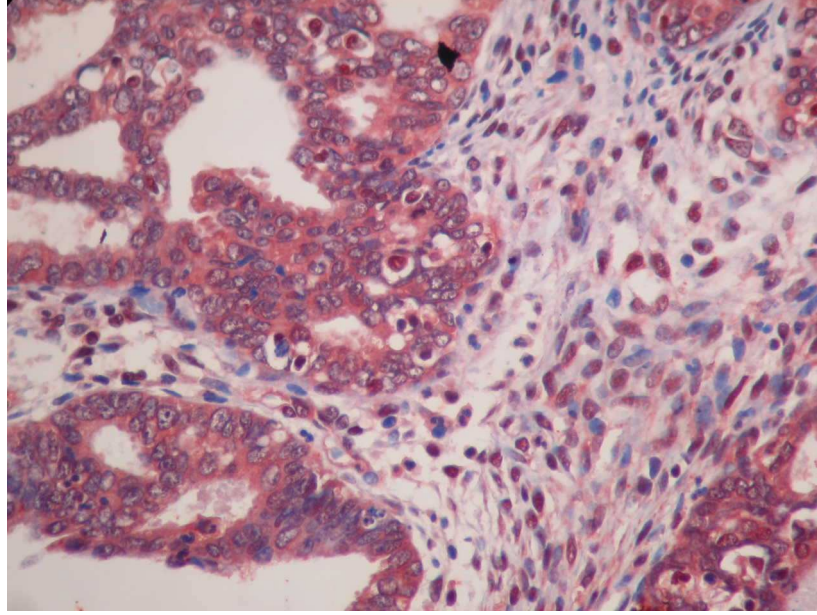
Evre III olguların % 54.2'si eksitus iken % 45.8'i hayatta idi. Eksitusların % 53.8'i % 50'nin altında nükleer boyanma gösterirken, % 46.2'si, % 50 ve üzeri boyanma gösterdi. Evre IV olguların % 60.0'ı eksitus iken % 40.0'ı hayatta idi. Yaşayanların % 100.0'ı % 50 ve üzeri boyanma gösterirken eksitusların % 100.0'ı % 50'nin altında nükleer pozitivite gösterdi. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte ($p<0.05$), nükleer pozitivite kaybının kötü prognozla seyrettiği genel kanısı ile uyumlu bulundu^{4,6}.



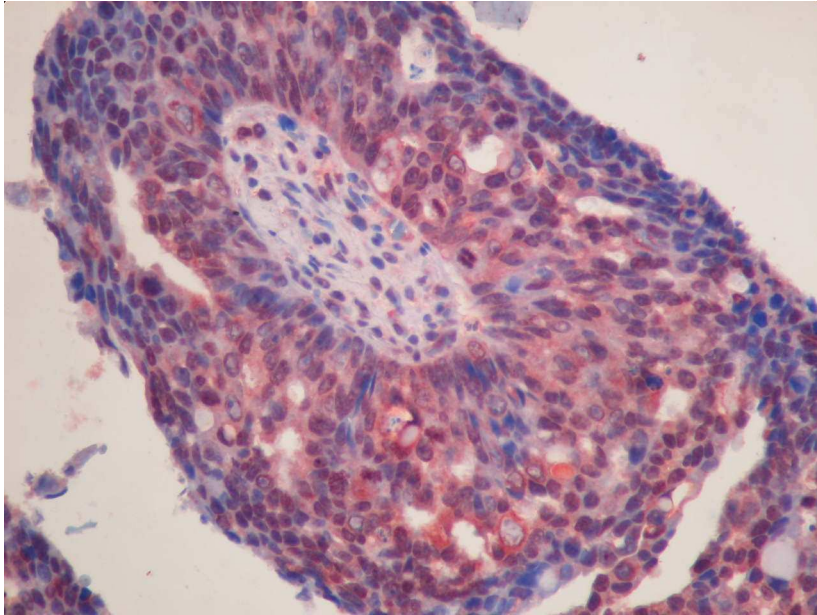
Şekil 28. Over seröz borderline tümör olgusunda BRCA1 (Neomarker) ile % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma.



Şekil 29. Başka bir over seröz borderline tümör olgusunda BRCA1 (Neomarker) ile % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma.



Şekil 30. Over seröz kistadenokarsinoma olgusunda BRCA1 Neomarker ile kontrol stromal hücrelerde % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma izlenirken tümörde % 50'nin altında nükleer boyanma izlenmektedir.



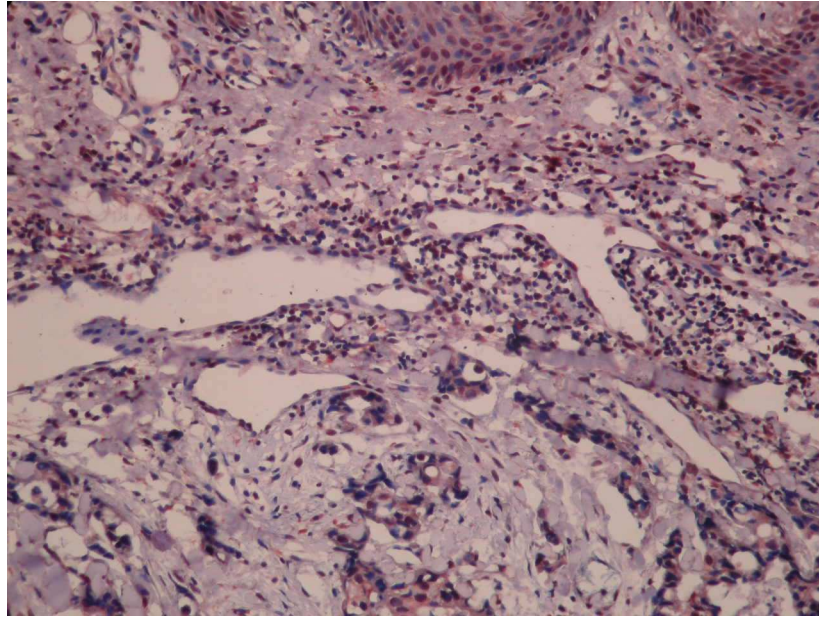
Şekil 31. Over seröz kistadenokarsinoma olgusunda BRCA1(Neomarker) ile izlenen % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma.

Tablo 11. Over Olgularında Evre ve Yaşam Statusunun BRCA1 (Neomarker) Nükleer Boyanma Yüzdesiyle İlişkisi

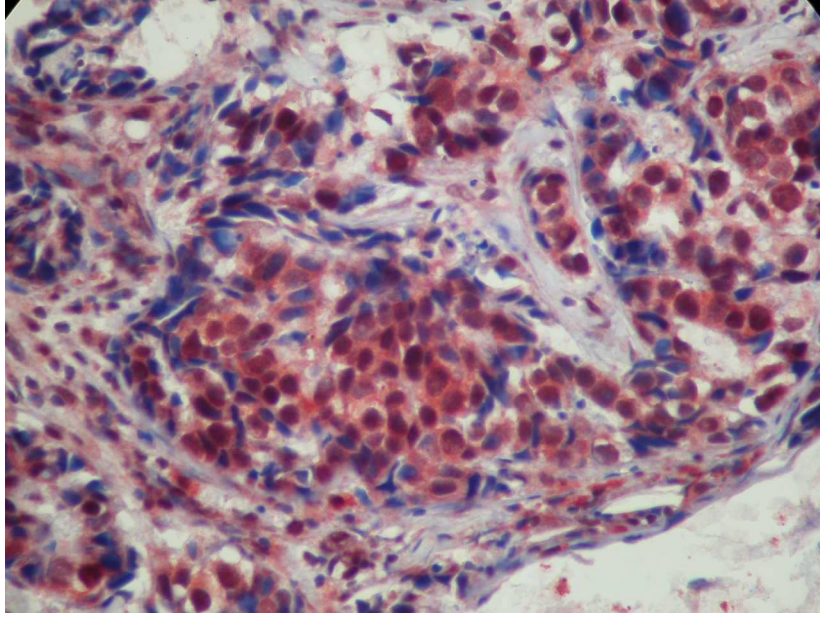
EVRE				1 (% 50'nin altı boyanma)	2 (% 50 ve üzeri boyanma)	TOTAL
EVRE I	status	yaşayan	Sayı	3	6	9
			% status	% 33.3	% 66.7	% 100.0
			% BRCA1	% 100.0	% 100.0	% 100.0
Total			Sayı	3	6	9
			% status	% 33.3	% 66.7	% 100.0
			% BRCA1	% 100.0	% 100.0	% 100.0
EVRE II	status	yaşayan	Sayı		4	4
			% status		% 100.0	% 100.0
			% BRCA1		% 100.0	% 100.0
Total			Sayı		4	4
			% status		% 100.0	% 100.0
			% BRCA1		% 100.0	% 100.0
EVRE III	status	yaşayan	Sayı	5	6	11
			% status	% 45.5	% 54.5	% 100.0
			% BRCA1	% 41.7	% 50.0	% 45.8
eksitus			Sayı	7	6	13
			% status	% 53.8	% 46.2	% 100.0
			% BRCA1	% 58.3	% 50.0	% 54.2
Total			Sayı	12	12	24
			% status	% 50.0	% 50.0	% 100.0
			% BRCA1	% 100.0	% 100.0	% 100.0
EVRE IV	status	yaşayan	Sayı	1	1	2
			% status	% 50.0	% 50.0	% 100.0
			% BRCA1	% 25.0	% 100.0	% 40.0
eksitus			Sayı	3	0	3
			% status	% 100.0	% 0.0	% 100.0
			% BRCA1	% 75.0	% 0.0	% 60.0
Total			Sayı	4	1	5
			% status	% 80.0	% 20.0	% 100.0
			% BRCA1	% 100.0	% 100.0	% 100.0

Meme olgularının BRCA1 Neomarker antikoru ile nükleer boyanma yüzdeleri grade ve yaşam statusu ile karşılaştırdık. Grade I olguların tümü (% 100.0) hayatta idi. Bunların % 50.0'ı % 50'nin altında, % 50.0'ı % 50 ve üzeri nükleer boyanma gösterdi. Grade II olguların ise % 88.2'si hayatta, % 11.8'i eksitus idi. Yaşayanların % 66.7'si % 50'nin altında, % 33.3'ü % 50 ve üzeri nükleer boyanma gösterdi. Eksitus olguların boyanma yüzdeleri eşitti. Grade III olguların % 70.4'ü hayatta % 29.6'sı eksitustu. Yaşayanların % 68.4'ü % 50'nin altında, % 31.6'sı ise % 50 ve üzeri nükleer boyanma gösterdi. Eksitus olguların boyanma yüzdeleri yine eşitti.

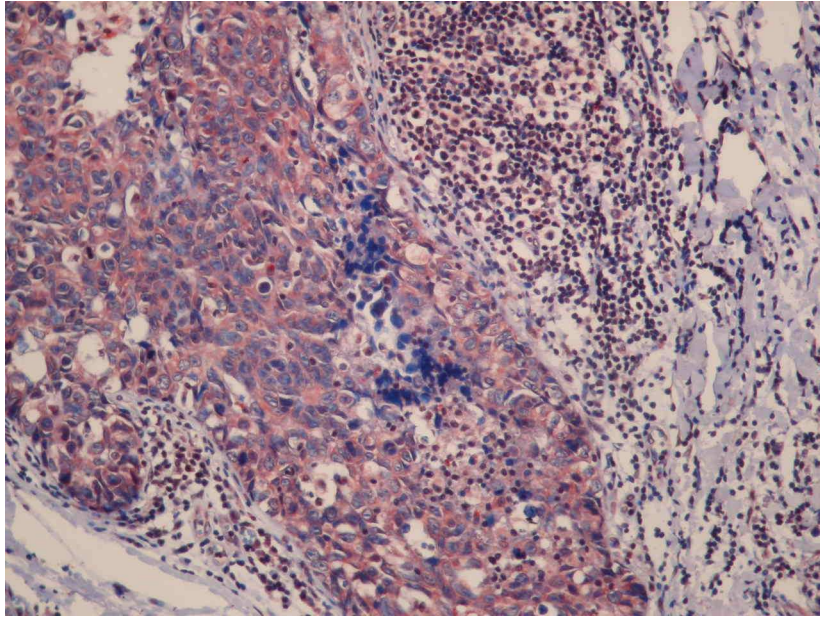
Totalde, grade II olguların % 64.7'si ile grade III olguların % 63.0'ı, % 50'nin altında nükleer pozitivite gösterdi. (Resim 30-34) Grade I olgularda ise dağılım eşitti. Bu bulgular da yine literatürdeki yüksek grade ile nükleer boyanma azalması paralelliğini savunan yayınları desteklemekte idi^{4,6}.



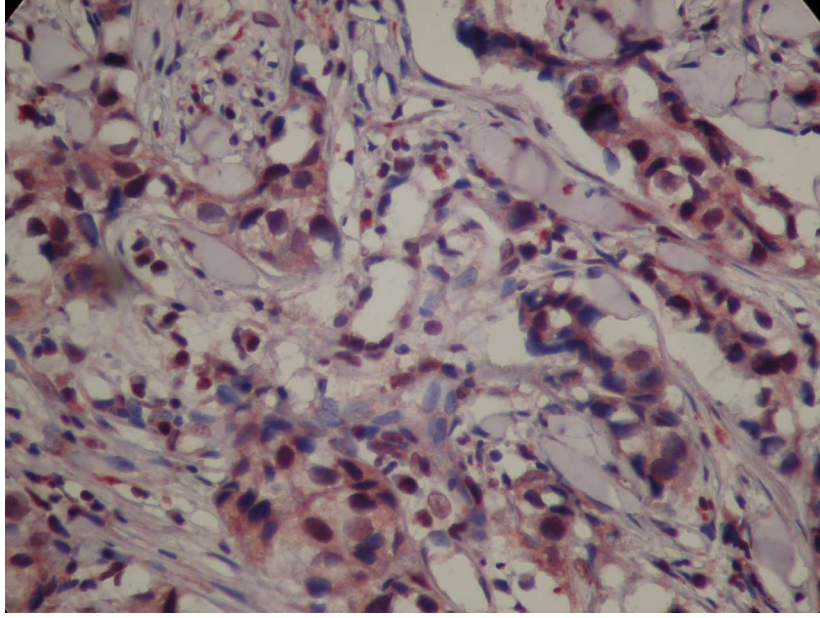
Şekil 32. Cildi infiltrate etmiş bir meme karsinomu olgusunda BRCA (Neomarker) ile üstte izlenen epidermis bazal tabakasında % 50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma saptanırken tümörde % 50'nin altında nükleer pozitivite dikkati çekmekte.



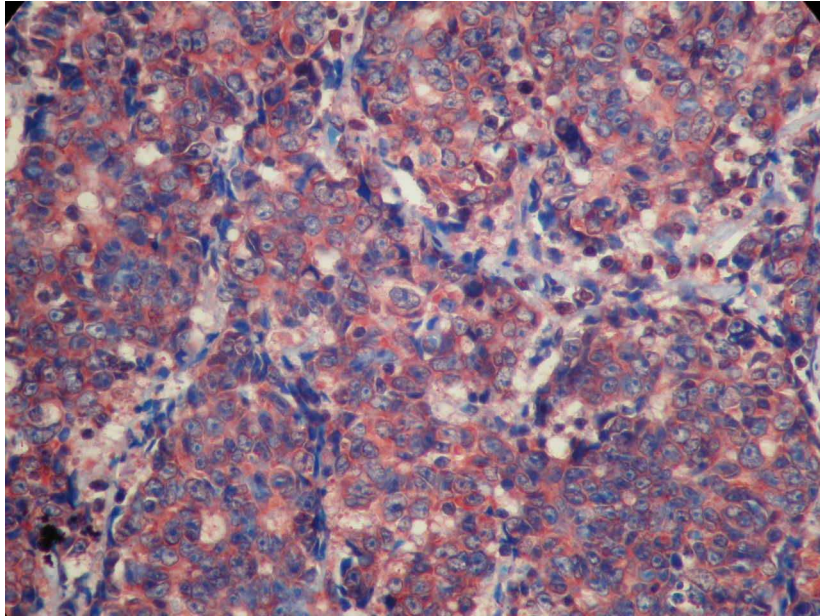
Şekil 33. BRCA1(Neomarker) ile % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma izlenen bir grade II meme karsinomu olgusu



Şekil 34. BRCA1 (Neomarker) ile çere dokudaki lenfositik infiltratta % 50'nin üzerinde nükleer pozitivite mevcutken tümörde negatif boyanma izlenmekte.



Şekil 35. Grade II meme karsinomu olgusunda BRCA1 (Neomarker) ile % 50 ve üzeri nükleer pozitif boyanma



Şekil 36. Grade III meme karsinomu olgusunda BRCA1(Neomarker) ile gözlenen negatif nükleer boyanma

Tablo 12. Meme Olgularında Grade ve Yaşam Statusunun BRCA1 (Neomarker) Nükleer Boyanma Yüzdesiyle İlişkisi

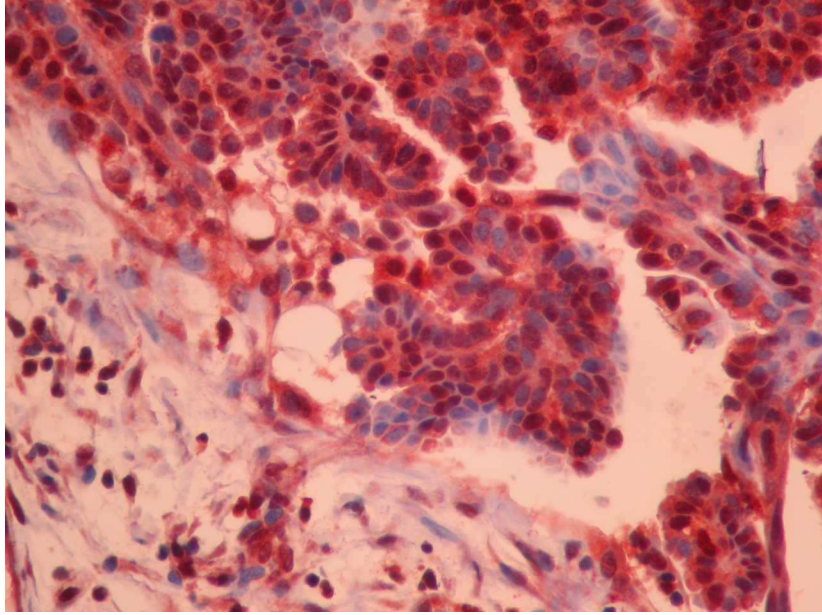
GRADE				1 (% 50'nin altı boyanma)	2 (% 50 ve üzeri boyanma)	TOTAL
GRADE I	status	yaşayan	Sayı	1	1	2
			% status	% 50.0	% 50.0	% 100.0
			% BRCA1	% 100.0	% 100.0	% 100.0
Total			Sayı	1	1	2
			% status	% 50.0	% 50.0	% 100.0
			% BRCA1	% 100.0	% 100.0	% 100.0
GRADE II	status	yaşayan	Sayı	10	5	15
			% status	% 66.7	% 33.3	% 100.0
			% BRCA1	% 90.9	% 83.3	% 88.2
eksitus			Sayı	1	1	2
			% status	% 50.0	% 50.0	% 100.0
			% BRCA1	% 9.1	% 16.7	% 11.8
Total			Sayı	11	6	17
			% status	% 64.7	% 35.3	% 100.0
			% BRCA1	% 100.0	% 100.0	% 100.0
GRADE III	status	yaşayan	Sayı	13	6	19
			% status	% 68.4	% 31.6	% 100.0
			% BRCA1	% 76.5	% 60.0	% 70.4
eksitus			Sayı	4	4	8
			% status	% 50.0	% 50.0	% 100.0
			% BRCA1	% 23.5	% 40.0	% 29.6
Total			Sayı	17	10	27
			% status	% 63.0	% 37.0	% 100.0
			% BRCA1	% 100.0	% 100.0	% 100.0

4.3. BRCA2 (Novus) Boyanma Paterninin Tüm Parametrelerle İlişkisi

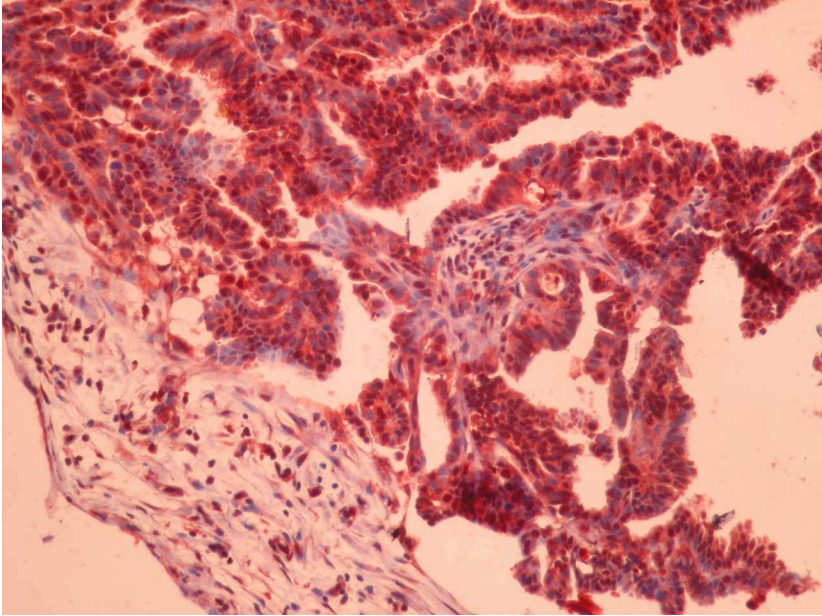
BRCA2 (Novus) antikoru ile kontrol dokularda % 50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma elde edildi. (Resim 1, 4, 7, 10) Tümöral dokularda ise olgular, % 50'nin altında ile % 50 ve üzeri nükleer pozitif boyanma gösterenler olarak ikiye ayrıldı.

Over olgularında BRCA2 (Novus) antikorumun nükleer boyanma yüzdesi ile evre ve yaşam statusları arasındaki ilişkiye baktık. Evre I ve II olguların % 100.0'ı hayatta idi. Evre I olguların % 77.8'i, % 50 ve üzeri nükleer boyanma gösterirken, % 22.2'si % 50'nin altında boyanma gösterdi. Evre II olgularınsa tamamı (% 100.0), % 50 ve üzeri nükleer boyanma gösterdi. Evre III olgularda ise yaşayanların çoğunluğu (% 81.8'i) % 50 ve üzeri nükleer boyanma gösterirken, % 18.2'si % 50'nin altında nükleer boyanma gösterdi. Eksitusların çoğunluğunda (% 61.5) ise % 50'nin altında nükleer boyanma saptanırken, % 38.5'inde % 50 ve üzeri nükleer boyanma saptandı. Evre IV olguların % 60.0'ı eksitus, % 40.0'ı ise hayatta idi. Eksitusların % 100.0'ında % 50'nin altında nükleer boyanma görülürken, hayatta olanların boyanma yüzdelerinin dağılımı eşitti.

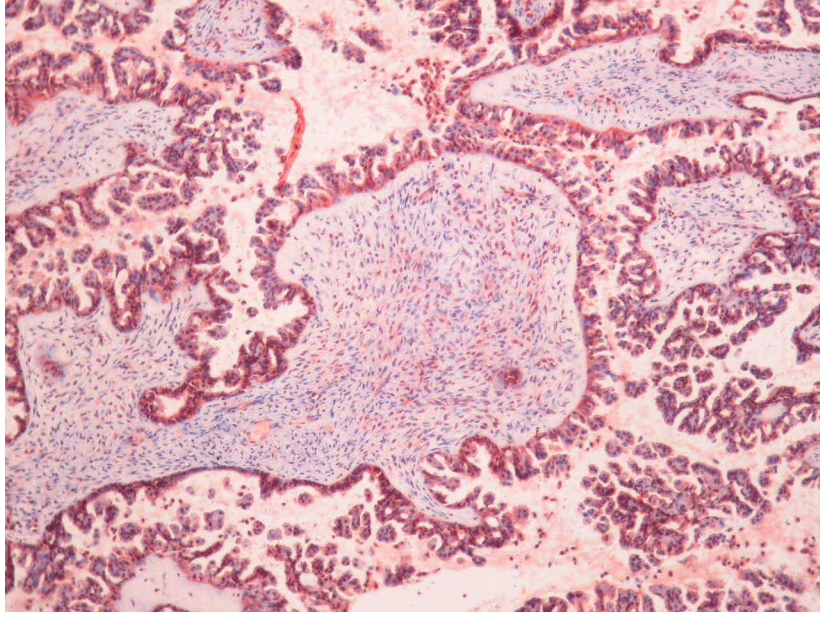
BRCA2 (Novus) nükleer boyanma yüzdeleri ile yaşam statusları arasında gözlenmiş farklar istatistiksel olarak evre III dışındakilerde anlamlı bulunmamasına rağmen, nükleer boyanma azalmasının prognozu kötü yönde etkilediği görüşünü desteklemektedir^{4,6}.



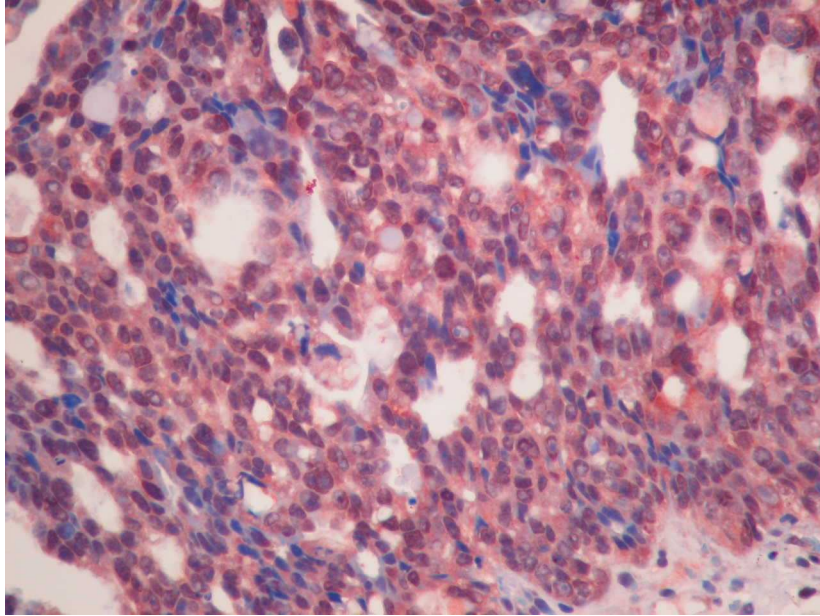
Şekil 37. BRCA2 (Novus) ile over seröz papiller karsinom olgusunda % 50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma



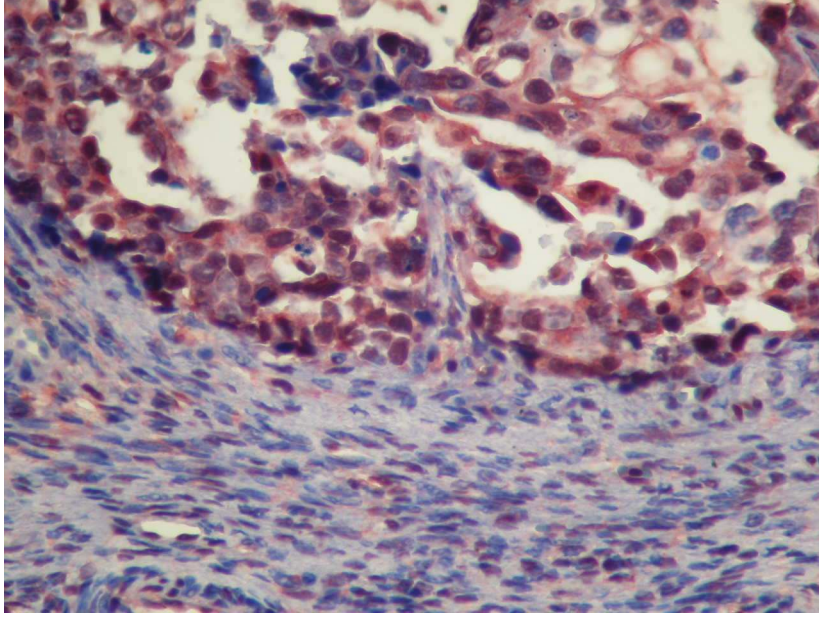
Şekil 38. BRCA2 (Novus) ile over borderline seröz tümörde % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma



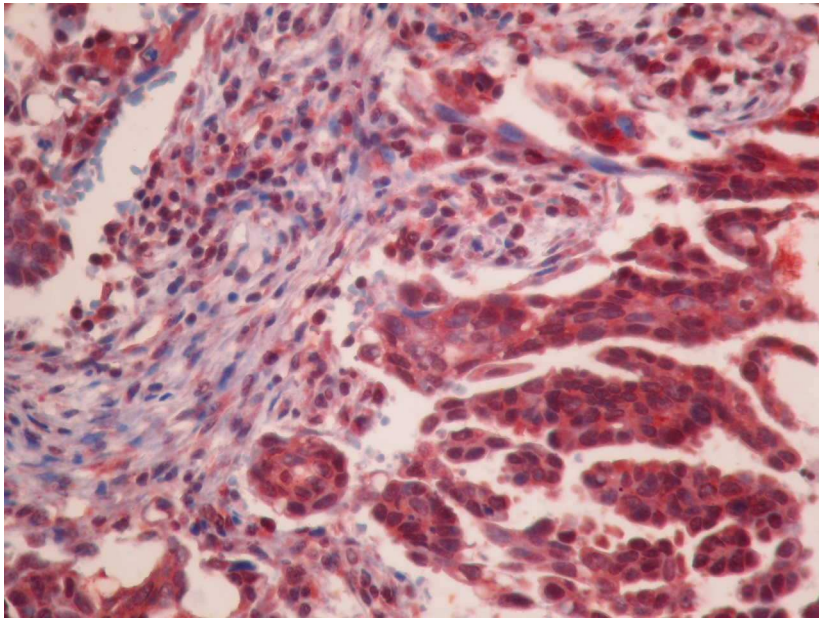
Şekil 39. BRCA2 (Novus) ile borderline seröz tümörde % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma (Kontrol doku kabul edilen stromal hücrelerdeki nükleer pozitiviteye dikkat ediniz)



Şekil 40. Over seröz adenokarsinom olgusunda izlenen BRCA2(Novus) ile % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma



Şekil 41. Başka bir over seröz adenokarsinoma olgusunda BRCA2(Novus) ile gözlenen % 50'nin üzerinde nükleer pozitif boyanma.

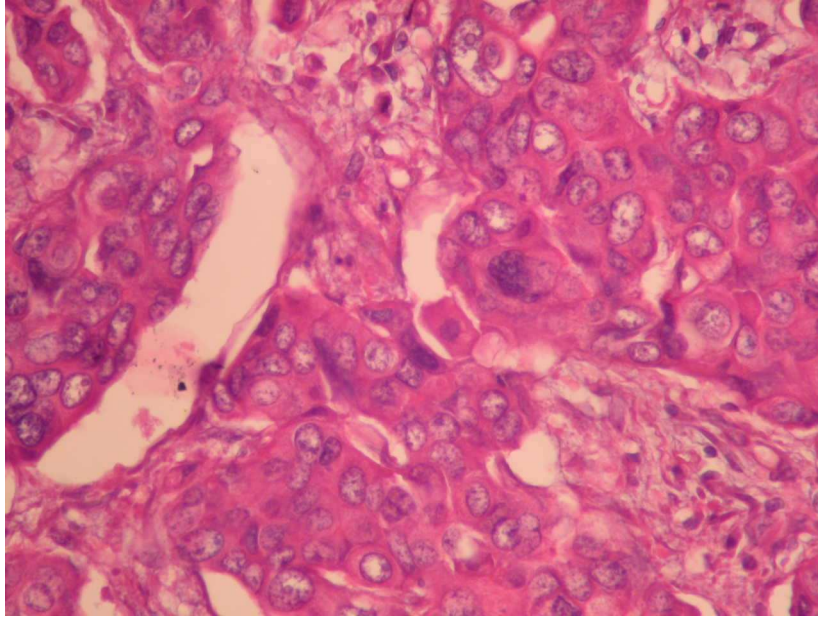


Şekil 42. Başka bir over seröz adenokarsinoma olgusunda hem kontrol stromal dokuda hem de tümörde % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma

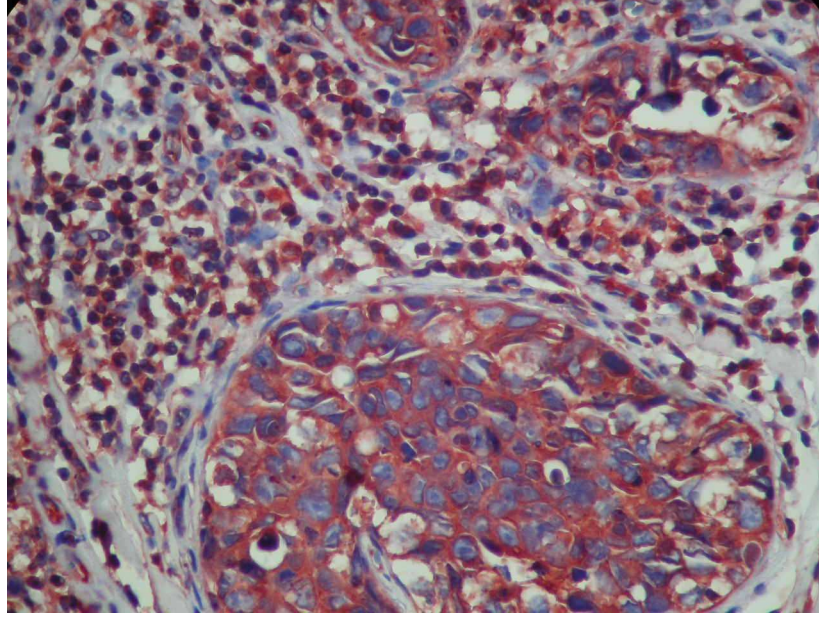
Tablo 13. Over Olgularında Evre ve Yaşam Statusunun BRCA2 (Novus) Nükleer Boyanma Yüzdesi İle İlişkisi

EVRE				1 (% 50'nin altı boyanma)	2 (% 50 ve üzeri boyanma)	TOTAL
EVRE I	status	yaşayan	Sayı	2	7	9
			% status	% 22.2	% 77.8	% 100.0
			% BRCA2	% 100.0	% 100.0	% 100.0
Total			Sayı	2	7	9
			% status	% 22.2	% 77.8	% 100.0
			% BRCA2	% 100.0	% 100.0	% 100.0
EVRE II	status	yaşayan	Sayı		4	4
			% status		% 100.0	% 100.0
			% BRCA2		% 100.0	% 100.0
Total			Sayı		4	4
			% status		% 100.0	% 100.0
			% BRCA2		% 100.0	% 100.0
EVRE III	status	yaşayan	Sayı	2	9	11
			% status	% 18.2	% 81.8	% 100.0
			% BRCA2	% 20.0	% 64.3	% 45.8
eksitus			Sayı	8	5	13
			% status	% 61.5	% 38.5	% 100.0
			% BRCA2	% 80.0	% 35.7	% 54.2
Total			Sayı	10	14	24
			% status	% 41.7	% 58.3	% 100.0
			% BRCA2	% 100.0	% 100.0	% 100.0
EVRE IV	status	yaşayan	Sayı	1	1	2
			% status	% 50.0	% 50.0	% 100.0
			% BRCA2	% 25.0	% 100.0	% 40.0
eksitus			Sayı	3	0	3
			% status	% 100.0	% 0.0	% 100.0
			% BRCA2	% 75.0	% 0.0	% 60.0
Total			Sayı	4	1	5
			% status	% 80.0	% 20.0	% 100.0
			% BRCA2	% 100.0	% 100.0	% 100.0

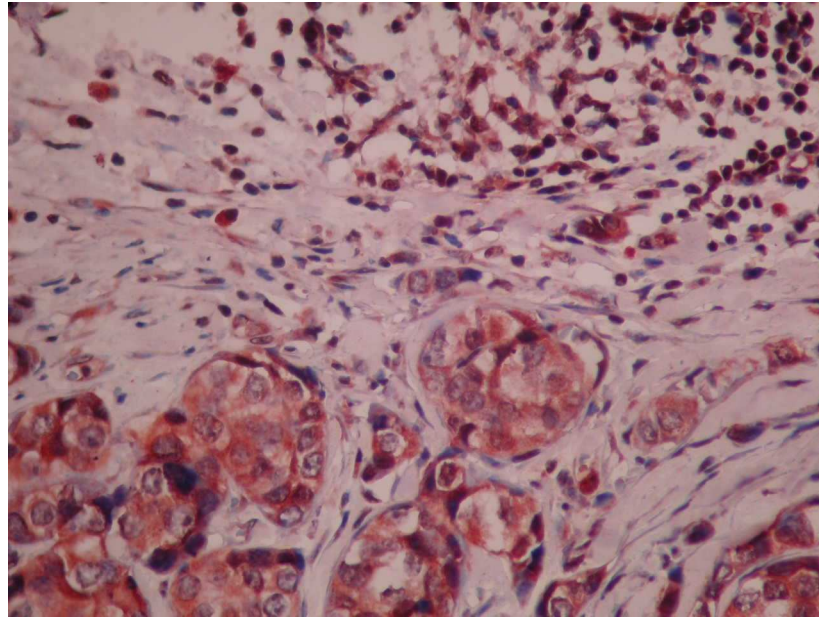
Meme olgularında ise BRCA2 (Novus) nükleer boyanma yüzdelerini grade ve yaşam statusu ile karşılaştırdık. Grade I olguların % 100.0'ı hayatta olup BRCA2 (Novus) nükleer boyanma yüzde dağılımları eşitti. Grade II olguların % 88.2'si hayatta olup % 11.8'i eksitustu. Yaşayan olguların % 57.9'unda % 50'nin altında nükleer boyanma saptanırken % 42.1'inde % 50 ve üzeri nükleer boyanma saptandı. Eksitus olgularına % 75.0'ı % 50'nin altında, % 25.0'ı % 50 ve üzeri nükleer boyanma gösterdi. Totalde ise grade II olguların % 64.7'sinde, grade III olgularına % 63.0'ında % 50'nin altında nükleer boyanma izlendi. Bu bulgular grade'in yükseldikçe, nükleer boyanma yüzdesinin azaldığı ve prognozun kötüleştiği görüşlerini desteklemektedir⁸⁷, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).



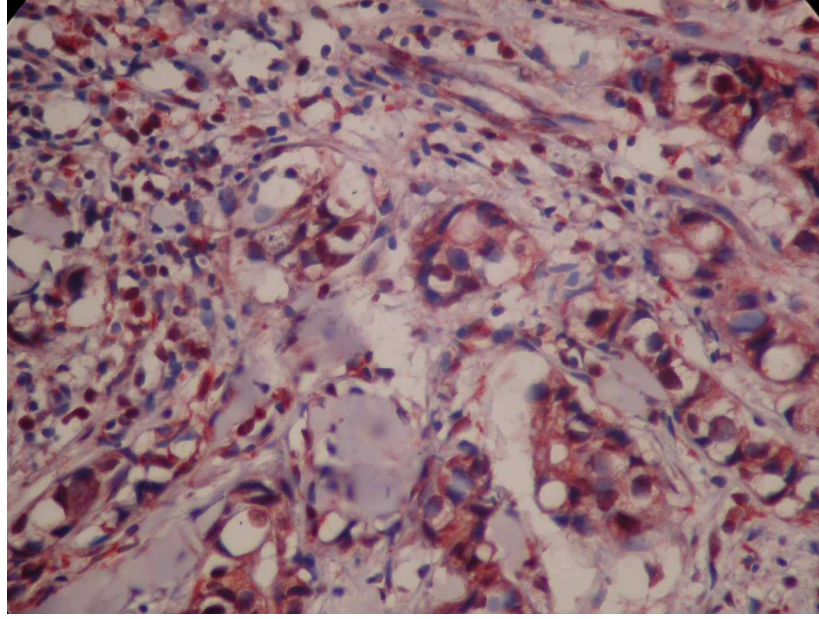
Şekil 43. Grade III meme karsinomu olgusu



Şekil 44. Grade III meme karsinomu olgusunda BRCA2 (Novus) ile izlenen % 50'nin altında nükleer pozitivite. Stromadaki lenfositik infiltratta % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma izlenmekte.



Şekil 45. BRCA2 (Novus) ile stromadaki lenfositik infiltratta % 50'nin üzerinde pozitif nükleer boyanma izlenirken grade III meme karsinomunda % 50'nin altında nükleer pozitiflik dikkati çekmektedir.



Şekil 46. Yüksek grade'li meme karsinomu olgusunda BRCA2(Novus) ile % 50'nin altında nükleer pozitif boyanma

Tablo 14. Meme Olgularında Evre ve Yaşam Statusunun BRCA2 (Novus) Nükleer Boyanma Yüzdesi İle İlişkisi

GRADE				1 (% 50'nin altı boyanma)	2 (% 50 ve üzeri boyanma)	TOTAL
GRADE I	status	yaşayan	Sayı	1	1	2
			% status	% 50.0	% 50.0	% 100.0
			% BRCA2	% 100.0	% 100.0	% 100.0
Total		Sayı	1	1	2	
		% status	% 50.0	% 50.0	% 100.0	
		% BRCA2	% 100.0	% 100.0	% 100.0	

Tablo 14. Meme Olgularında Evre ve Yaşam Statusunun BRCA2 (Novus) Nükleer Boyanma Yüzdesi İle İlişkisi (Devamı)

GRADE II	status	yaşayan	Sayı	10	5	15
			% status	% 66.7	% 33.3	% 100.0
			% BRCA2	% 90.9	% 83.3	% 88.2
		eksitus	Sayı	1	1	2
			% status	% 50.0	% 50.0	% 100.0
			% BRCA2	% 9.1	% 16.7	% 11.8
Total			Sayı	11	6	17
			% status	% 64.7	% 35.3	% 100.0
			% BRCA2	% 100.0	% 100.0	% 100.0
GRADE III	status	yaşayan	Sayı	11	8	19
			% status	% 57.9	% 42.1	% 100.0
			% BRCA2	% 64.7	% 80.0	% 70.4
		eksitus	Sayı	6	2	8
			% status	% 75.0	% 25.0	% 100.0
			% BRCA2	% 35.3	% 20.0	% 29.6
Total			Sayı	17	10	27
			% status	% 63.0	% 37.0	% 100.0
			% BRCA2	% 100.0	% 100.0	% 100.0

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, kadında en sık görülen kanser tipidir ve tüm kadın kanserlerinin % 22'sini teşkil eder. İnsidansı birçok epitelyal tümör gibi yaşla beraber hızla artar. 1990'dan beri meme kanseri insidansı tüm dünyada 10 kat artmıştır. Etiyolojisi multifaktoriyeldir. Diyet, reproduktif faktörler ve hormonal imbalans bu faktörlerden bazıları olup alkol, sigara, vücut ağırlığı, fiziksel aktivite etiolojide rol oynadığı düşünülen diğer faktörlerdir. Genetik eğilim ise özellikle son yıllarda meme kanseri etiolojisinde önemli rolü olduğu vurgulanan bir faktördür. 50 yıldan fazla bir süredir, meme kanseri için pozitif aile öyküsü olan kadınlarda bu hastalığın gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Pek çok çalışma meme kanseri hastalarının kadın akrabalarında belirgin artmış rölatif risk bulmuştur. Meme kanseri, diğer kanserlerden daha fazla oranda ailesel bir kümelenme gösterir. Ailesel kümelenmenin birçok potansiyel ölçütü olduğu halde en sık kullanılanı familyal rölatif risk (FRR) veya standardize insidans oranıdır (SIR). Bu oran, hastalıklı bireyin akrabalarındaki hastalık insidansının tüm popülasyondaki insidansa oranıdır³.

BRCA1 ve 2'nin herediter meme-over kanser olgularının önemli bir kısmından sorumlu olmaları dikkatleri bu genlere büyük oranda çekmiş, hem mutasyon bölgeleri detaylı araştırılmaya, hem de gen ürünleri detaylı incelenmeye başlanmış, klinikopatolojik korelasyonlar ile ilgili oldukça önemli bir yol alınmıştır. BRCA1 ve BRCA2 germline mutasyonları meme kanseri riskini büyük ölçüde artırmaktadır. Gerçekte normal genetik yapının bir parçası olarak herkes bu genleri taşır, meme, over, fallop tüp ve periton kanseri açısından yüksek risk altındaki kişiler ise bu genlerde germline mutasyonlara sahiptirler. BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar, heterozigot taşıyıcılar için meme ve over kanseri açısından kuvvetli predispozan faktördürler. Penetransları oldukça fazla değişkenlik gösterir, bu da BRCA ilişkili kanser riskinin, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerle modifiye edilebileceğini göstermektedir⁴⁵.

BRCA1, normalde hücre siklusunda negatif regülatör fonksiyon gören ve neoplastik progresyonun aktif bir inhibitörü olan nükleer bir fosfoproteindir⁴. Genom integritesinin korunmasını, hücre siklus kontrolünü, apoptozu ve DNA tamirini regüle ettiği gösterilmiş bir tümör süpresör gendir. Herediter meme ve over kanserlerinin büyük çoğunluğundan

sorumludur. Sporadik kanserlerde ise BRCA1 mutasyonu ender olarak saptanmıştır ancak BRCA1 mRNA proteininin azalmış ekspresyonu, heterozigosite kaybı ve BRCA1 promotor bölgesinin metilasyonu yakın zamanlarda birçok çalışmada bildirilmiştir⁶.

BRCA1 nükleer ekspresyonunun normal veya fizyolojik fenotipi temsil ettiğini ve nükleer ekspresyonun tam kaybının diğer kötü prognostik faktörlerle korelasyonunun sporadik meme kanserlerinin patogenezinde ve prognozunda önemli olabileceğini savunan yayınlar mevcuttur⁴. Biz de çalışmamızda sporadik over ve meme tümörlerinde BRCA1 ve BRCA2 protein ekspresyonlarını immünohistokimyasal olarak değerlendirdik. Over seröz adenokarsinom olgularımızın 16'sı (% 32.7) yüksek dereceliydi, solid alanlar baskındı, fazla sayıda ve atipik mitozlar, nükleer pleomorfizm ve bizar nükleuslar dikkatimizi çekti. Bu yüksek grade'li 16 over karsinomunun 10'u (% 62.5) hayatta, 6'sı (% 37.5) eksitus idi. Bu olguların yaşam statusları ile iki BRCA1 ve bir BRCA2 antikoruyla boyanma paternleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. BRCA1 (Neomarker) nükleer boyanma yüzdeleri incelendiğimizde, yaşayan olguların % 50'si, % 50'den az hücrede nükleer boyanma gösterirken, eksitus olan olguların % 70'i, % 50'nin altında nükleer boyanma göstermekteydi. BRCA2 (Novus) antikoru ile ise, yaşayan olguların % 50'sinde, % 50'nin altında nükleer boyanma izlenirken, bu oranın eksitus olanlarda % 80'e çıktığını saptadık. Bu bulgular, Lee ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu idi.

BRCA1 geni kromozom 17q21 kromozomu üzerinde lokalizedir. 24 ekzonu vardır (22 kodlama ekzonu, alternatif 5'UTR ekzonları, 1a ve 1b). BRCA1'in ekzon 11'i (3.4 kb), 1863 amino asitlik proteinin % 61'ini kodlar³.

İnsanda BRCA1 mRNA, en yüksek düzeylerde timus ve testiste, daha düşük seviyelerde ise meme ve overde eksprese edilir⁸⁸. Ayrıca erişkinde epidermiste, meme duktuslarının myoepitelial hücrelerinde, fibroblastlarda ve lenfositlerde de nükleer boyanma saptanmıştır⁸⁹. Biz de çalışmamızda kontrol doku olarak normal meme ve over, timus ve cilt dokularını kullandık. Bu dokularda ve ayrıca tümöral dokulardaki benign lenfositik infiltratta BRCA1 Neomarker ve BRCA2 Novus ile % 50'nin üzerinde nükleer, BRCA1 DakoCytomation ile de kuvvetli (+++) sitoplazmik pozitivite elde ettik.

BRCA1 fonksiyonu, transkripsiyonel kontrol, fosforilasyon ve protein-protein interaksiyonlarını içeren değişik birtakım mekanizmalarla kontrol edilir. Son çalışmalar

göstermiştir ki BRCA1, nükleer-sitoplazmik mekik proteinidir. Subselüler lokalizasyonu nükleer lokalizasyonlu sinyal aracılı nükleer import reseptör yolu ve sinyal vasıtalı nükleer eksport yolu ile kontrol edilir. DNA hasarı, p53'ü de gerektiren bir mekanizma ile BRCA1 nükleer eksportunu indükler⁵⁴. BRCA1, DNA tamirinde, transkripsiyonel regülasyonda, hücre büyüme kontrolünde ve genomik bütünlüğün sağlanmasında önemli rol oynar.

Hereditör meme ve over kanserine predispozisyonundan sorumlu diğer gen BRCA2, 1995'te BRCA1'den hemen 15 ay sonra keşfedildiği halde fonksiyonları hakkında çok daha az şey bilinmektedir. DNA tamirinde BRCA1 ile birlikte kritik rolü vardır. BRCA1'in, DNA tamirini, kromatin remodelizasyonunu, transkripsiyonel regülasyonunu, G2-M hücre siklus kontrol nokta olma ve ubiquitilasyon reaksiyonlarını içeren değişik sellüler fonksiyonları yanında BRCA2'nin fonksiyonu hücre siklusunun S fazı sırasındaki çift sarmal kırıklarının tamiri ile sınırlı kalmaktadır⁹⁰. DNA tamirindeki rolü yanı sıra Daniels ve arkadaşları BRCA2'nin hücre kinetiğinde rol aldığının kanıtlarını göstermişlerdir ve BRCA2 kaybı olan hücrelerde direkt BRCA2 disfonksiyonunun sonucu olan kromozom sayı anormallikleri saptamışlardır⁹¹.

Kromatid-tipi kırıklar, tri-radial ve quadri-radial kromozomlar, hücre siklusunun S fazı sırasındaki DNA çift sarmal kırıklarının tamirindeki defektler sonucu ortaya çıkarlar. BRCA2, hasarlı DNA'nın tamirinde rol alır ve mutasyonal inaktivasyonu veya kaybı tümörigenezisde anahtar basamaktır. BRCA2, kromozomal stabiliteyi korumadaki kontrol rolü nedeniyle indirekt bir tümör süpresör olarak çalışır.

BRCA2 kromozom 13q12.3 üzerinde lokalizedir. 27 ekzonu vardır, ekson 11'i oldukça büyüktür (4.9 kb) Geniş bir dizi insan dokusu, en yüksek oranda meme ve timus olmak üzere, BRCA1'inkine çok benzer bir paternle, BRCA2 eksprese ederler. Daha az oranda ise akciğer, over ve dalakta bulunur⁵.

Normal hücrelerde BRCA2, özellikle hücre siklusunun geç-G1/erken-S fazında eksprese edilen nükleer bir proteindir⁴⁸.

Over kanserleri kadın genital organ kanserlerinin % 30'unu teşkil eder ve tüm diğer pelvik jinekolojik kanserler içinde en fazla ölüme sebep olan tümörlerdir. Yaşa bağımlı insidans coğrafi değişkenlik göstermektedir örneğin birçok Güneydoğu Asya ve Afrika ülkesinde her 100 000 kadında 2'den az yeni olgudan bahsedilirken, Kuzey ve Doğu Avrupa

ülkesinde 15'den fazla yeni olgu bildirilmektedir. Non-famlyal olguların etyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Multiparite ve oral kontraseptif kullanımının koruyucu etkisi bilinmekle birlikte, Batı tipi yaşam biçiminin ve obesitenin risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır. Birçok epidemiyolojik araştırma pozitif aile öyküsü ile ilişkili riski belirlemeye çalışmış ve birkaç çalışma ailesel kümelenmeye işaret etmiştir. BRCA1 ve BRCA2 başta olmak üzere bir takım spesifik genlerin genetik eğilimde rolü olduğu saptanmıştır³.

BRCA1 ve BRCA2 tümör süpresör genleri ile herediter meme ve over kanseri arasındaki ilişki birçok araştırmada ortaya konduğu halde non-famlyal, sporadik kanser olgularındaki rolü net değildir ve bu konuda az sayıda çalışma mevcuttur. BRCA1/2 ilişkili meme ve over kanser olgularının daha erken yaşta ortaya çıktığı ile ilgili birçok yayın mevcut olduğundan çalışmamıza 97, erken yaşta ortaya çıkmış meme ve over kanseri olgusu dahil ettik. BRCA1 ve BRCA2 genlerinde mutasyona sahip hastalarda ortaya çıkan meme kanserleri, sporadik meme kanserlerinden ve non-BRCA famlyal meme kanserlerinden, morfolojik, immünofenotipik ve moleküller farklılıklar gösterirler. BRCA1 ile ilişkili karsinomların çoğu, yüksek dereceli olup yüksek proliferasyon indeksine sahiptirler. BRCA1 ilişkili meme kanserlerinin, bu genetik değişime sahip olmayan hastalardaki kanserlerle karşılaştırıldığında daha sıklıkla medüller karsinomlar, atipik medüller karsinomlar ve yüksek gradeli invaziv duktal karsinomalar olduğuna dair genel bir fikirbirliği vardır. BRCA1 mutasyonu ile ilişkili kanserler, sporadik meme kanserlerinden daha yüksek mitotik aktiviteye, daha fazla lenfositik infiltrasyona sahiptirler¹⁹.

BRCA2 ilişkili meme kanserlerinin rapor edilen histolojik özellikleri ise daha az tutarlıdır. Bazı araştırmacılar BRCA2 ilişkili kanserlerin daha yüksek histolojik gradeli olma eğiliminde olduğunu rapor ederken diğerleri kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında histolojik derecede belirgin bir fark bulamamışlardır^{32,92}.

Bizim meme olgularımızın ise % 58.7'si grade III, % 37.0'ı grade II, % 4.3'ü ise grade I idi. Bir tanesi atipik medüller karsinom tanısı aldı. Over seröz adenokarsinom olgularımızın 16'sı (% 32.7) yüksek grade'li idi, solid alanlar baskındı, fazla sayıda ve atipik mitozlar, nükleer pleomorfizm ve bizar nükleuslar dikkatimizi çekti.

Şu andaki bilgilere göre meme kanserlerinin % 5-10'unun herediter olduğu ve yüksek penetranslı BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlara bağlı olduğu tahmin edilmektedir. BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında meme kanseri daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır, tipik olarak da 40 yaş altında^{3,93}. BRCA2 sendromunda ise erken yaşta ortaya çıkan meme kanserlerine eğilim mevcuttur³. Daha önceki yıllarda ise meme kanser ailelerinin % 75'inden, meme-over kanser ailelerinin ise çoğunluğundan bu mutasyonların sorumlu olduğu düşünülüyordu oysa şimdi bu yüzdelerin çok daha düşük olduğu, farklı popülasyonlarda değişmekle birlikte yaklaşık % 25 civarında saptandığı anlaşıldı. BRCA1 ve BRCA2 için genetik test hem çok pahalı hem de her iki genin büyük boyutundan dolayı çok zaman alıcıdır üstelik ailesel olguların çoğunluğu mutasyona bağlı değildir. Bu durumda hastada mutasyon düşündürecek klinik ve patolojik bulguları göz önünde bulundurmak gereklidir. BRCA1 mutasyonlu meme kanseri olgularındaki farklılıklar daha fazla oranda araştırılıp dökümanite edilmiştir. Bu tümörler, daha az diferansiye invaziv duktal karsinomlardır, sporadik tümörlere göre daha fazla mitoz ve nükleer pleomorfizme ve daha az tübül formasyonuna sahiptirler. Ek olarak birçok olguda tipik veya atipik medüller karsinom özellikleri mevcuttur. BRCA2 mutasyonlu meme kanseri olguları da sporadik karşılıklarına göre daha yüksek gradelidir⁸⁷. Bu bulgular göz önüne alınarak bu çalışmada erken yaşta ortaya çıkmış 50 yaş altındaki 48 meme ve 49 over kanseri olgusu incelenmiştir. Yüksek oranda etnik çeşitlilik gösteren bir yöre olan Çukurova Bölgesi'ndeki, erken yaşta ortaya çıkmış meme ve over kanseri olgularında, doku düzeyinde immünohistokimyasal olarak BRCA1 ve BRCA2 düzeylerinin araştırılmasının moleküler çalışmaların ilk basamağı olabileceğini dikkate alınmıştır. İncelenen olguların bazılarının BRCA ile ilişkili olabileceğini düşündüren bulgular mevcuttur. Olguların tamamının genç yaşta olması yanı sıra, meme olgularının % 58.7'si, over olgularının ise % 32.7'si yüksek grade'li idi, solid alanlar predominanttı, fazla sayıda ve atipik mitozlar, nükleer pleomorfizm ve bizar nükleuslar mevcuttu. Histopatoloji, BRCA immünohistokimyası ile ilişkili olabileceği gibi herediter olgulara yönelik ileri çalışmalara da yol gösterici olabilir. Bu verilerin önemini genetik çalışmalar daha detaylı ortaya koyacaktır.

BRCA1 mutasyonları sporadik kanserlerde enderdir, fakat BRCA proteinlerinin azalmış ekspresyonuna veya bozulmuş subselüler lokalizasyonuna bağlı BRCA1 kaybının sporadik meme ve over karsinomlarında önemli olduğu varsayılmaktadır. Buna rağmen,

epigenetik kayıp, BRCA1 subselüler lokalizasyonundaki tutarsızlıklar nedeniyle genel kabul görmemiştir⁹⁴.

BRCA1'in meme kanserindeki hücre içi lokalizasyonu hakkında da süregelen bir çelişki mevcuttur. BRCA1, hücre siklusuna bağımlı, siklin bağımlı kinazlarla regüle edilen, Rad51 ve BARD1 gibi nükleer proteinlerle ilişkili, transkripsiyon regülasyonunda yer alan ve DNA replikasyon kontrol noktalarına katılan, nükleer bir proteine benzemektedir. Bununla birlikte birçok yazar, aynı zamanda sitoplazmik bir ekspresyon paterni de tanımlamıştır. Bundan da öte, nükleusta noktasal boyanma, sitoplazmada kanal benzeri yapılar şeklinde boyanma ve nükleusa endoplazmik retikülum invaginasyonu şeklinde boyanmalar da tariflenmiştir⁹⁵. Jensen ve arkadaşları, BRCA1 proteininin granin motifi içerdiğini (1214-1223. amino asitler) ve sekrete edilen bir büyüme inhibitörü olarak fonksiyon gördüğünü öne sürdüler. Sekretuar veziküllerde bulunan bu gen ürününün, daha önce tanımlanmış tümör süpresör genlere benzemeyen bir mekanizma ile regüle edildiğini savundular⁵². BRCA1 proteini, sekrete edilen proteinlerden granin ailesi ile biyokimyasal olarak analogdur ve bazı granin tipi proteinler östrojen ile regüle edilir. Üstelik meme primer rolü sekresyon olan ekzokrin bir salgı bezidir⁹⁶. Bernard-Gallon ve arkadaşları ise K-18 antikoru kullanarak, meme sekresyonlarında BRCA1 proteininin bulunduğu işaret eden, normal meme duktuslarının lümenlerinde BRCA1 boyanması gözlemlenmiştir. Apokrin metaplazi alanlarında ise apikal sitoplazmik boyanma izlenmiştir⁹⁷. İnfantil jinekomastilerde BRCA1 ve BRCA2 ekspresyonlarını immünohistokimyasal bir panelle araştıran bir çalışmada ise her iki proteinin de büyük oranda duktus lümenlerindeki epitelyal hücrelerin nükleuslarında eksprese edildiği gözlemlenmiştir. K-18, 8F7, 17F8, 6B4, UP50, 556441(66036E) ve 556443(66046E) antikoru ile nükleer BRCA1 boyanması gözlemlenirken, UP50 ve 556445(66056E) antikoru ile apikal sitoplazmik boyanma da izlenmiştir. K-18, 556441(66036E) ve 556445(66056E) antikoru ile ise tübül lümenlerinde sekresyon boyanması saptanmıştır. Sitoplazmik boyanma ise tüm antikorlarla gösterilmiştir. BRCA2 içinse H-300 primer antikoru ile çok kuvvetli nükleer boyanma gözlenirken, 66066E, 556448(66076E) ve 3E6(Klon 1B8) antikoru ile daha az kuvvetli nükleer boyanma saptanmıştır. Tüm anti-BRCA2 antikoru ile sitoplazmik bir boyanma da izlenmiştir. Aynı protein için boyanma paterninde gözlenen farklılıklar, antikoru değişik spesivitelere bağlanmıştır⁹⁸. Yeni

doğum yapmış 26 kadının sütündeki BRCA1 ve BRCA2 onkosüpresör proteinlerinin ekspresyonunu göstermek için immünohistokimyasal panel uygulanmış bir başka çalışmada, bu proteinlerin meme glandının epitel hücrelerinin apikal plazma membranı ile kaplanıp ekzositoz yoluyla salındığı açıklanmıştır⁹⁹. 19 haftalık bir fetusun akciğerindeki BRCA1 ve BRCA2 protein ekspresyonunun immünohistokimyasal bir panelle araştırıldığı bir çalışmada, yine, nükleer, sitoplazmik ve apikal sitoplazmik gibi farklı boyanma paternleri saptanmıştır. Boyanma paternindeki bu farklılıklar, özellikle BRCA1'in değişik varyantların değişik selüler kompartmanda olması ile açıklanmıştır. En kayda değer örnek, büyük oranda sitoplazmada mevcut olan proteini kodlayan ekson 11'den yoksun splice varyant izoformlarıdır¹⁰⁰.

Meme kanser hücre gruplarına farklı teknik koşullarda, çeşitli monoklonal ve poliklonal antikörlerin uygulandığı bir çalışmada, hücre grupları, 60 dakika % 4'lük paraformaldehitte fikse edilip % 0.02'lik Tritonla permeabilize edildiğinde BRCA1, tüm antikörlerle hem nükleus hem de sitoplazmada izlenmiş ancak 60 dakika fikse edilip % 0.5'lik saponin ile permeabilize edildiğinde protein yalnızca sitoplazmada saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre BRCA1 proteininin lokalizasyonunu fiksasyon ve permeasyon koşulları belirlemektedir¹⁰¹.

Erkek meme spesmenlerinde BRCA1 ve BRCA2 varlığını bir immünohistokimyasal panel ile araştıran bir çalışma grubu ise, jinekomastilerde ve sporadik ve herediter erkek meme kanserlerinde, nükleer, perinükleer, endoplazmik retikulum, Golgi vezikülü, sekresyon ve apikal sitoplazmik immünohistokimyasal boyanmalarını gözlemlemişlerdir¹⁰².

İmmünohistokimyanın BRCA1 ilişkili olan ve olmayan meme tümörlerini ayırt etmedeki değerini ortaya koymak için yapılan bir çalışmada, 7 tanesi BRCA1 mutasyonuna sahip 45 meme tümörü olgusunun parafin bloklarına 4 ayrı anti-BRCA1 antikoru uygulanmış, mutasyona sahip olan ve olmayan olgular arasında BRCA1 protein ekspresyonu açısından hiçbir immünohistokimyasal fark gözlenememiştir. Poliklonal D-20, I-20 ve K-18 antikörleri ile hem tümöral hem de non-tümöral dokularda predominant olarak sitoplazmik boyanma saptanmış, uygulanan ısıtma önışleminden sonra ise I-20 antikoru ile tümöral ve non-tümöral hücrelerde hem nükleer hem sitoplazmik boyanma izlenmiştir. Yalnızca MS110 monoklonal antikoru ile mikrodalga fırın işleminden sonra nükleer boyanma izlenmiştir. Bu çalışmada tümöral ve non-tümöral hücrelerdeki boyanma paternleri arasında bir fark bulunmamış,

boyanma, kullanılan antikora ve antijen retrieval metoduna bağılı olarak intensite ve lokalizasyon açısından heterojen bulunmuştur⁵⁹.

Bu konuda yapılan en erken çalışmalardan biri Chen ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada BRCA1'in normal meme epitelin hücrelerinde nükleer lokalizasyonda iken sporadik meme kanserlerinde sitoplazmaya akümüle olduğu gösterilmiştir¹⁰³. 1999 yılında bir araştırma grubu BRCA1'in lokalizasyonunu ve yüksek gradeli sporadik meme karsinomalarındaki kaybını araştırmışlardır. Bu çalışmada immüno blotting, immüno presipitasyon, immüno sitokimyasal ve immüno histokimyasal yöntemlerle birkaç değişik epitopa yönelik 19 adet anti BRCA1 antikoru kullanılmıştır. Araştırmacılar, immüno histokimyasal olarak, benign meme dokusunda, invaziv lobüler kanserlerde ve düşük grade'li duktal karsinomlarda nükleer boyanma elde ederken yüksek gradeli duktal karsinomların çoğunluğunda azalmış veya kaybolmuş boyanma gözlemlemişler ve bunun sonucunda sporadik meme kanserlerinin belirli bir kısmında BRCA1 kaybının patogeneze rol oynayabileceğini iddia etmişlerdir⁹⁴.

Yine 1999 yılında Japonya'da yapılan bir çalışmada 108 sporadik, 35 BRCA1 statusu bilinmeyen herediter ve 19 BRCA1 ilişkili meme kanseri olgusunun doku örneklerine 12 BRCA1 antikoru ile immüno histokimyasal boyama uygulanmış, normal meme epitelinde yüksek oranlarda BRCA1 ekspresyonu saptanırken, BRCA1 ilişkili tümörlerin % 79'unda azalmış veya kaybolmuş nükleer ekspresyon görülmüştür. Sporadik kanserlerin % 28'i ve BRCA1 statusu bilinmeyen herediter kanserlerin % 6'sında azalmış BRCA1 ekspresyonu mevcuttur. Azalmış BRCA1 ekspresyonunun, sporadik tümörlerde histolojik olarak solid fenotipe, kötü tübüler diferansiasyona ve kötü bir prognostik parametre olan c-erbB2 overekspresyonuna eşlik ettiğini saptamışlardır. Bu bulgularla BRCA1 proteininin azalmış ekspresyonunun meme karsinogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini düşünmüşler ve aynı zamanda azalmış ekspresyonun mutasyon dışında başka sebeplerinin de olabileceğini iddia etmişlerdir.

BRCA1'in normal meme dokusunda ve sporadik invaziv duktal karsinomlardaki immüno lokalizasyonunu araştıran bir çalışmada, BRCA1 nükleer ekspresyonunun, normal veya fizyolojik fenotip olarak kabul edilebileceğini, meme kanserindeki BRCA1'in tam kaybının ise yüksek histolojik grade ile korele olup, patogeneze ve prognozda önemli olabileceğini

vurgulanmıştır⁴. Biz kendi çalışmamızda yüksek grade'li 16 over karsinomu olgumuzun yaşam statusları ile iki BRCA1 ve bir BRCA2 antikoruyla boyanma paternleri arasındaki ilişkiye baktığımızda BRCA1 (Neomarker) ile, yaşayan olguların % 30'unda (3/10) % 50'nin altında nükleer boyanma saptarken, eksitus olan olguların % 70'inde (7/10), % 50'nin altında nükleer boyanma saptadık. BRCA2 (Novus) antikoru ile ise, yaşayan olguların % 27.3'ünde (3/11) % 50'nin altında nükleer boyanma izlenirken, bu oranın eksitus olanlarda % 72.7'ye (8/11) çıktığını görüldü.(Grafik-1)(Resim 13-16) Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, nükleer boyanmanın fizyolojik fenotipi temsil ettiği ve iyi prognozla ilişkili olduğunu savunan yayınları desteklemekte idi⁴. BRCA1 (Dako) boyanma şiddeti ise, yaşayan olguların % 66.7'sinde (+), % 16.7'sinde (++), % 16.7'sinde (+++) bulundu. Eksitus olan olguların ise % 50'sinde (++), % 30'unda (+), % 20'sinde (+++) şiddetinde sitoplazmik boyanma saptanmış olup anlamlı bulunmadı.

2000 yılında Schofield ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, BRCA1 mutasyonuna sahip olduğu bilinen meme-over kanser ailesinden 4 olgu yanısıra herhangi bir aile öyküsü olmayan 96 erken yaşta gelişmiş meme kanseri olgusunun parafin bloklarına immünohistokimyasal analiz uygulanmıştır. Diffüz ve nükleer boyanmanın pozitif kabul edildiği bu çalışmada, pozitif kontrol olarak tümördeki normal lenfositlerin nükleer boyanmasını kullanılmıştır.BRCA1 mutasyon taşıyıcılarının üçünde fokal antijen kaybı gözlenmiş, erken yaşta ortaya çıkmış sporadik 96 olgunun 9'unda ise (% 9) total BRCA1 negativitesine rastlanmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre BRCA1 antikollarının mutasyon olup olmadığını ayırt edebileceğini ve erken yaşta ortaya çıkan meme kanserlerinde immünohistokimyanın hızlı bir başlangıç mutasyon görüntüleme tekniği olabileceğini iddia etmişlerdir¹⁰⁴. Biz de çalışmamıza erken yaşta ortaya çıkmış 49 over, 48 meme ve 4 fallop tüp karsinomu olgusunu dahil ettik ve immünohistokimyasal olarak BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarına işaret eden bulgu araştırdık. BRCA2 antikoru ile over karsinomu serisinde Evre I, II ve III yaşayan olgularda % 77.8, % 100 ve % 81.8 oranlarında diffüz nükleer immün boyanma saptandı. Evre III ve IV eksitus olgularının % 61.5 ve % 100'ünde belirgin antijenik kayıp gözlemlendi. Fallop tüp karsinomu olgularının tamamında yaygın nükleer antijen kaybı not edildi. Meme olgularında ise Grade III tümörlerde % 63.0 oranında zayıf reaksiyon gözlemlendi. Eksitus olguların ise % 75'inde nükleer antijenik reaksiyonun belirgin derecede azaldığı

saptandı. BRCA1(Neomarker) antikoru ile over karsinomu serisinde eksitus olgularda % 70 oranında nükleer antijen kaybı izlendi. Evre IV olgularda eksitus olan olguların tamamında antijenik kayıp saptanırken yaşayan hastaların % 100'ünde % 50 ve üzeri hücrede belirgin immünreaktivite gösterdi.

Sporadik meme kanserlerinde BRCA1 immünreaktivitesini ve mRNA ekspresyon seviyelerini araştıran bir çalışmada 21 kanser olgusunun 13'ünde belirgin azalmış, 6'sında orta derecede azalmış immünreaktivite gözlemlenmiştir¹⁰⁵. Bu çalışmada BRCA1 immünreaktivite azalması yüksek gradeli invaziv kanserlerde daha belirgin olarak bulunmuştur. Grade'leme, nükleer ve yapısal değerlendirmenin birlikte yapıldığı Elston ve Ellis kriterlerine göre yapılmıştır. Kanser dokularındaki boyanma yoğunluğu üç kategoriye ayrılmış, kanser hücrelerinin % 50 veya fazlasında nükleer boyanma saptandıysa veya immünoreaktivite normal meme epiteli ile karşılaştırılabilir düzeyde ise 'pozitif', boyanma kanser hücrelerinin % 10-50'sinde mevcutsa veya normal çevre dokulardan zayıfsa 'orta derecede azalmış', hiç boyanma yoksa veya kanser hücrelerinin % 10'undan azsa 'belirgin azalmış' olarak skorlanmıştır¹⁰⁵. Biz de çalışmamızda kontrol dokularda nükleer boyanma saptadığımız BRCA1 (Neomarker) ve BRCA2 antikorumuz için boyanma yoğunluklarını benzer şekilde kategorize ettik. Olguları, % 50'nin altında nükleer pozitif boyanma gösterenler ve % 50 ve üzeri nükleer pozitif boyanma gösterenler olarak ikiye ayırdık. Gradeleme metodumuz ise farklı olup nükleer özelliklerin değerlendirilmesine dayanan Black grade'leme sistemini kullandık.

Sporadik over neoplazmlarının etyolojilerindeki BRCA1 genindeki mutasyonların olası rolünü araştıran immünohistokimyasal bir çalışmada 19 benign, 24 borderline, 76 malign olmak üzere 119 epitelyal over tümörü olgusu incelenmiştir⁶.

Over yüzey epitel ve stromal hücrelerinin kuvvetli nükleer BRCA1 eksprese ettiği gözlemlenirken, benign tümörlerin % 16'sında, borderline olanların % 38'inde karsinomların ise % 72'sinde BRCA1'in azalmış ekspresyonu saptanmıştır⁶. Biz de çalışmamızda over olgularında BRCA1 (Neomarker) nükleer boyanma yüzdesi ile evre ve yaşam statusu arasındaki ilişkiye baktık. Evre I ve evre II olguların % 100.0'ı hayatta olup, evre I olguların % 66.7'sinde % 50 ve üzeri, % 33.3'ünde % 50'nin altında nükleer boyanma saptadık. Evre II olguların ise tamamında (% 100.0) % 50 ve üzeri boyanma gözlemlendi. Evre III olguların %

54.2'si eksitus iken % 45.8'i hayatta idi. Eksitus olguların % 53.8'inde % 50'nin altında, % 46.2'sinde, % 50 ve üzeri pozitif nükleer boyanma saptadık . Evre IV olguların ise % 60.0'ı eksitus iken % 40.0'ı hayatta idi.Yaşayanların % 100.0'ı % 50 ve üzeri boyanma gösterirken eksitusların % 100.0'ı % 50'nin altında nükleer pozitivite gösterdi. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte ($p<0.05$), nükleer pozitivite kaybının kötü prognozla seyrettiği genel kanısı ile uyumlu bulundu. Over olgularımızın yedisi (% 14.3) seröz borderline tümördü. Bu olguların altısı evre I, biri evre II idi. BRCA1 (Neomarker) ve BRCA2 antikoru ile olguların tamamında % 50 ve üzeri nükleer pozitif boyanma saptandı. BRCA1 (DakoCytomation) ile ise yine olguların hepsinde orta şiddette ve kuvvetli sitoplazmik pozitivite saptandı.

BRCA1 ve BRCA2'nin nükleusta mı yoksa sitoplazmada mı eksprese edildiğine dair çelişkiler yanı sıra premiyotik germ hücreleri ve mitotik spermatogoniadaki varlığı da şüphelidir. Bir çalışmada bu amaca yönelik olarak XX gerçek bir hermafroditin ovotestisinde immünohistokimyasal olarak BRCA1 ve BRCA2 dağılımını araştırılmıştır¹⁰⁶.

K-18, BRCA1 antikoru ile erkek germ hücrelerinde ve oositlerde yalnızca sitoplazmik boyanma elde edilirken, 8F7 antikoru ile Sertoli hücreleri ve oositlerde predominant olarak nükleer boyanma elde edilmiştir. 17F8 antikoru ile ise oositlerde tamamen nükleerden tamamen sitoplazmiğe kadar değişken boyanma paternleri saptanmıştır. 66046N ve 66056N antikoru ile de erkek ve dişi germ hücrelerinde tamamen sitoplazmik boyanma elde edilmiştir. BRCA2 ile ise oosit ve folliküllerde sitoplazmik ve nükleer boyanmanın elde edildiği 5F6 antikoru hariç dişi ve erkek kompartmanlarda sitoplazmik boyanma saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda overin gelişme ve diferansiasyonu ve spermatogenez sırasında BRCA1 ve BRCA2 proteinlerinin eksprese edildiği sonucuna varılmıştır. Aynı dokudaki boyanma paternlerindeki farklılıklar ise antikor seçenekleri ile açıklanmıştır¹⁰⁶.

Bizim çalışmamızda kullandığımız anti-BRCA1 antikorlardan biri olan C-terminal GLK-2 monoklonal antikorun ve ayrıca N-terminal Ab-2 antikorunun birarada kullanıldığı bir çalışmada, 44 familyal over kanserinde BRCA1'in subselüler lokalizasyonu incelenmiştir. 24 olgu, 13 bağımsız BRCA1 gen mutasyonu ile ilişkili bulunmuş ve test edilen 21 tümörde, bir veya daha fazla BRCA1 mikrosatellit belirleyicide heterozigosite kaybına rastlanmıştır. GLK-

2 antikoru ile, ekzon 11 mutasyonu olan 16 tümörden 15'inde (% 93.8) sitoplazmik boyanma izlenirken, ekzon 11 harici mutasyonu olan 8 tümörün hepsinde (% 100) BRCA1 boyanma yokluğu saptanmıştır. Ab-2 antikoru ile uygulanan immünohistokimyasal boyanmada, ekzon 11'de mutasyonu olan 16 tümörün 14'ünde (% 87.5) hem nükleer hem sitoplazmik boyanma elde edilmiştir. İlginç olarak, ekzon 11 üst düzeyinde mutasyona sahip 5 tümörün 5'inde (% 100) hiçbir boyanma izlenmezken, ekzon 11 alt düzeyinde mutasyona sahip 3 tümörün 3'ünde de (% 100) nükleer boyanma izlenmiştir. Diğer yandan, BRCA1 mutasyonuna sahip olmayan familial over kanserlerinde, GLK-2 antikoru ile 20 spesmenin 18'inde (% 90), Ab-2 antikoru ile ise 20 spesmenin 20'sinde (% 100) nükleer veya nükleer ve sitoplazmik boyanma saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, C-terminal ve N-terminal antikorların kombinasyon halinde kullanıldığı immünohistokimyasal çalışmaların, BRCA1 mutasyonlarını göstermede, en azından mutasyonun ekzon 11'in üzerinde veya altında olduğu belirleme açısından, güvenilir ve kullanışlı bir teknik olduğunu iddia etmektedir¹⁰⁷.

Bizim çalışmamızda da BRCA1 proteininin, C-terminal ve N-terminal amini asitlerine yönelik farklı epitoplara içeren iki ayrı anti-BRCA1 antikoru kullanılmıştır. Birincisi C-terminal uca yönelik anti-BRCA1, GLK-2 mouse monoklonal antikor (DakoCytomation), ikincisi N-terminal uca yönelik mouse monoklonal BRCA1 Ab-4 (Neomarker) antikorudur.

BRCA1 DakoCytomation ile meme ve over olgularının tamamında % 50 ve üzeri hücrede sitoplazmik boyanma izlenmiş olup boyanma yoğunluğuna göre yapılan değerlendirmede evre, grade ve yaşam statusu ile herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Yalnızca, Grade I meme olgularının tamamı hayatta olup, % 100'ünde şiddetli (+++) boyanma saptanması anlamlı bulunmuştur. Grade II olguların ise % 88.2'si hayatta olup ve bunların % 66.7'sinde intermediyer (++), % 33.3'ünde hafif (+) şiddette boyanma izlenmiştir.

Kullandığımız ikinci anti-BRCA1 antikor olan BRCA1 Neomarker ile Evre I over olgularının % 66.7'sinde % 50 ve üzeri nükleer boyanma saptanırken, % 33.3'ünde % 50'nin altında boyanma saptanmıştır. Evre I olguların tümü hayattadır. Evre II olguların da hepsi hayatta olup, bunların da % 100.0'ında % 50'nin üzerinde nükleer boyanma gözlenmiştir. Evre III olguların % 54.2'si eksitus, % 45.8'i hayatta olup yaşayanların çoğunluğu (% 54.5) % 50 ve üzeri nükleer boyanma gösterirken, eksitusların çoğunluğu (% 53.8) % 50'nin altında nükleer

boyanma göstermiştir. Evre IV olguların % 60.0'ı eksitus, % 40.0'ı hayatta olup eksitus olguların % 100'ünde % 50'nin altında nükleer boyanma izlenmiştir ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Grade III meme olguların ise % 63.0'ı % 50'nin altında nükleer boyanma gösterirken, % 37.0'ı % 50 ve üzeri nükleer boyanma göstermiştir. Biz çalışmamızda iki anti-BRCA1 antikorunu karşılaştırdığımızda, olguların grade, evre ve yaşam statusu ile immün boyanma azalma veya kaybının korelasyonu BRCA1 Neomarker antikoru ile kısmen sağlanmış olup, BRCA1 DakoCytomation antikoru ile tüm olgularda % 50 ve üzeri boyanma saptandığından anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Evre III over karsinomlarındaki prognostik faktörleri araştıran bir çalışma, ilerlemiş over kanserlerinde, biomarker ekspresyonlarının, kısa dönem ve uzun dönem surveyi ayırt edip edemeyeceğini saptamaya çalışmıştır¹⁰⁸. 51 evre III over kanseri olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Bunların 28'i kısa dönem surveye (18 ay içinde over kanserinden ölmüşler), 23'ü ise uzun dönem surveye (5 yıldan fazla yaşamışlar) sahipmiş. İki grup arasında FIGO sub-evrelemesi, yaş, WHO skoru ve ilk kür platinum terapisi açılarından fark mevcut değildir. Klasik klinik patolojik parametreler, p53, Bcl2, Ki-67, PDGFR- α , glikoprotein ve DNA ploidi yanı sıra BRCA1 incelenmiştir. Biomarker ekspresyonları için immünohistokimya kullanılmıştır. Tüm olgular primer cerrahi tedaviden sonra bir kür platin tedavisi almışlardır. Olguların % 35'inde BRCA1 overekspresyonuna rastlanmıştır. Bu çalışma sonucunda iki grup arasında BRCA1 overekspresyonu arasında bir fark görülmemiştir. Biz de kendi çalışma grubumuzdaki olguları yaşam statusları açısından karşılaştırdık. Over seröz adenokarsinom olgularımızın 16'sı (% 32.7)yüksek grade'li idi, solid alanlar baskındı, fazla sayıda ve atipik mitozlar, nükleer pleomorfizm ve bizar nükleuslar dikkatimizi çekti. (Resim 13-14) Bu yüksek grade'li 16 over karsinomunun 10'u (% 62.5) hayatta, 6'sı (% 37.5) eksitus idi. Bu olguların yaşam statusları ile iki BRCA1 ve bir BRCA2 antikorunun boyanma paternleri arasındaki ilişkiye bakıldı. BRCA1 Neomarker nükleer boyanma yüzdelerini incelediğimizde, yaşayan olguların % 50'si, % 50'nin altında nükleer boyanma gösterirken, eksitus olan olguların % 70'i, % 50'nin altında nükleer boyanma göstermekteydi. BRCA2 antikoru ile ise, yaşayan olguların % 50'sinde, % 50'nin altında nükleer boyanma izlenirken, bu oranın eksitus olanlarda % 80'e çıktığını saptanmıştır (Resim 13-16). Bu bulguların istatistiksel olarak anlamlı olmaması olgu sayısının azlığına bağlanabilir.

Meme ve over kanserlerinde PCR ile immünohistokimyanın korelasyonunun yapıldığı birçok çalışma mevcuttur. Bunlardan birinde 48 meme kanseri olgusunda parafin bloklarda, BRCA1'in dört değişik epitopuna karşı dört değişik antikor ile immünohistokimyasal olarak ve aynı zamanda RT-PCR yöntemi ile de mRNA seviyelerine bakılmıştır¹⁰⁹. Örneklerin % 79'unda, BRCA1 mRNA ekspresyonu azalmış veya kaybolmuş olarak saptanmıştır ki bu bulgu kullanılan bu antikor ile örneklerin % 83'ünde BRCA1 protein ekspresyonunda kayıp saptanmıştır. Diğer üç antikorla ise BRCA1 mRNA ve protein ekspresyonları arasında belirgin bir korelasyon bulunamamıştır.

Bir çalışmada, Ashkenazi yahudi kökenli insanlarda, BRCA1'in 185delAG ve 5382insC ile BRCA2'nin 6174delT mutasyonları diğer mutasyonlardan daha yüksek sıklıkta rastlanmıştır¹¹⁰. Bir başka çalışmada ise, bu üç mutasyon, over ve meme karsinomlu Ashkenazi hastalarında % 62 oranında saptanmıştır¹¹¹. Aynı yöntemle, meme-over kanseri açısından yüksek risk altında olan 66 Ashkenazi Yahudisi kadında, kanda, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarına bakılmıştır¹¹². Bu olguların genetik statusu, HAD (Heterodupleks and protein truncation analysis) ve DNA sekans yöntemleriyle araştırılmıştır. 7 olguda 185delAG mutasyonu, 4 olguda 5382insC mutasyonu, 3 olguda da 6174delT mutasyonu saptanmış, 52 olguda ise mutasyona rastlanmamıştır. Sonuçlar, HDA ve DNA sekansları ile eşdeğer bulunmuştur. Bu tezde sunulan immünohistokimyasal ve klinikopatolojik çalışmanın diğer ayağını MS-PCR (Mutagenically Separated, Polymerase Chain Reaction) yöntemi ile olgularımızda BRCA1'de 185 del AG ve 5382 insC ile BRCA2'de 6174 delT mutasyonlarının araştırması oluşturmaktadır. Henüz tamamlanmayan bu aşamanın sonuçlarının sunduğumuz birinci aşama bulguları ile bütünleşip anlamlı yorumlar ortaya koyabileceği inancını taşımaktayız.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya, 48 meme, 49 over, 4 fallop tüpü karsinomu olgusu dahil edilmiştir.
2. 48 meme olgusunun 45'i (% 93.8) invaziv duktal karsinom, 3'ü (% 6.3) ise invaziv duktal karsinom dışı (1 atipik medüller karsinom, 1 Mikst duktal + tübüler + lobüler karsinom, 1 tübüler karsinom alanları içeren duktal karsinom) karsinomdur.
3. Meme olgularının yaş ortalaması 42.00 ± 8.2 olup en düşük yaş 30, en yüksek yaş 50'dir.
4. Meme olguları Black's gradeleme sistemine göre gradelenmiştir. Olguların % 58.7'si grade III, % 37.0'ı grade II, % 4.3'ü ise grade I'dir.
5. Meme olgularının % 79.2'si hayatta, % 20.8'i eksitustur. Bunlardan grade I olguların (% 100.0) hayatta iken grade II olguların % 88.2'si hayatta, % 11.8'i eksitustur. Grade III olguların % 70.4'ü hayatta, % 29.6'sı ise eksitustur.
6. 49 over olgusunun 42'si (% 85.7) seröz adenokarsinom, 7'si (% 14.3) ise seröz borderline tümördür.
7. Over olgularının yaş ortalaması 40.00 ± 8.2 olup, en düşük yaş 19, en yüksek yaş 50'dir.
8. Over olguları FIGO klinik evreleme sistemine göre evrenlenmiştir. Olguların % 55.6'sı evre III, % 20.0'ı evre I, % 13.3'ü evre IV, % 11.1'i evre II'dir.
9. Over olgularının % 60.5'i hayatta, % 39.5'i eksitustur. 6 olgunun yaşam statusuna ulaşılammıştır. Evre I ve evre II olguların % 100.0'ı hayatta iken evre III olguların % 45.8'i hayatta, % 54.2'si eksitustur. Evre IV olguların ise % 40.0'ı hayatta, % 60.0'ı eksitustur.
10. Over seröz adenokarsinom olgularının 16'sı (% 32.7) yüksek grade'lidir, solid alanlar baskın olup, fazla sayıda ve atipik mitozlar, nükleer pleomorfizm ve bizar nükleuslar dikkatimizi çekmiştir. Bu yüksek grade'li 16 over karsinomunun 10'u (% 62.5) hayatta, 6'sı (% 37.5) eksitustur. Bu olguların yaşam statusları ile iki BRCA1 ve bir BRCA2 antikorunun boyanma paternleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır. BRCA1 Neomarker nükleer boyanma yüzdelerini incelediğimizde, yaşayan olguların % 50'si, % 50'nin altında nükleer boyanma gösterirken, eksitus olan olguların % 70'i, % 50'nin altında nükleer boyanma göstermektedir. BRCA2 (Novus) antikorları ile ise, yaşayan olguların % 50'sinde, % 50'nin altında nükleer

boyanma izlenirken, bu oran eksitus olgularda % 80'e çıkmıştır.(Grafik-) BRCA1 (Dako) boyanma şiddeti ise, yaşayan olguların % 66.7'sinde (+), % 16.7'sinde (++), % 16.7'sinde (+++) bulunmuştur. Eksitus olan olguların ise % 50'sinde (++), % 30'unda (+), % 20'sinde (+++) şiddetinde sitoplazmik boyanma saptanmıştır.

11. Fallop tüp karsinomlarının ise hepsi seröz adenokarsinoma olgularıdır.

12. Fallop tüp karsinomlarının yaş ortalaması 62.0'dır.

13. Fallop tüp karsinomalarının hepsi yüksek gradelidir. İki olgu evre II, bir olgu evre I'dir. Diğer olgunun evresi hakkında bilgiye ulaşılamamıştır.

14. Fallop tüp karsinomalarının hepsi hayattadır.

15. Fallop tüp karsinomalarında BRCA2 (Novus) antikorları ile olguların % 100'ünde % 50'nin altında nükleer boyanma saptanmıştır. (Resim 20-22) BRCA1 (DakoCytomation) ile ise boyanma şiddeti olguların % 75'inde sitoplazmik (+) iken, % 25'inde sitoplazmik (++)'tir (Resim 19).

16. Over olgularında BRCA1 (DakoCytomation) boyanma şiddeti ile olguların evresi ve yaşam statusu arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Evre I ve evre II olguların % 100'ü hayattadır. Evre I olguların % 55.6'sı (++), % 22.2'si (+), % 22.2'si (+++) şiddette boyanma gösterirken evre II olguların % 50.0'ı (+), % 50.0'ı (++) şiddette boyanma göstermiştir. Evre III olguların ise % 54.2'si eksitus, % 45.8'i hayattadır. Eksitus olan olguların % 61.5'i (++), % 23.1'i (+), % 15.4'ü (+++) şiddette boyanma göstermiştir. Yaşayan olguların ise % 54.5'i (++), % 36.4'ü (+), % 9.1'i (+++) şiddette boyanma göstermiştir. Evre IV olguların % 60'ı eksitus, % 40'ı hayattadır. Yaşayan olguların hepsi (+)şiddette boyanma gösterirken, eksitus olan olguların % 33.3'ü (+), % 33.3'ü (++), % 33.3'ü ise (+++) şiddette boyanma göstermiştir.

17. Meme olgularında ise BRCA1 (DakoCytomation) boyanma şiddeti ile grade ve yaşam statusu arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Grade I olguların % 100'ü hayattadır ve bunlarında % 100'ünde (+++) şiddette sitoplazmik boyanma saptanmıştır. (Resim-23)

Grade II olguların % 88.2'si hayatta olup, % 11.8'i eksitustur. Eksitus olan olguların % 100.0'ı (+++) boyanma göstermiştir. Yaşayan olguların ise % 66.7'si (++), % 33.3'ü (+) şiddette boyanma göstermiştir.

Grade III olguların % 70.4'ü hayatta, % 29.6'sı eksitustur. Yaşayanların % 52.6'sı (++), % 31.6'sı (+++), % 15.8'i (+) boyanma göstermiştir. Eksitusların ise % 50.0'ı (+), % 37.5'i (++), % 12.5'i ise (+++) şiddette boyanma göstermiştir.

18. Over olgularında BRCA1 (Neomarker) nükleer boyanma yüzdesi ile evre ve yaşam statusu arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Evre I ve evre II olguların % 100.0'ı hayatta olup, evre I olguların % 66.7'si % 50 ve üzeri nükleer boyanma gösterirken, % 33.3'ü % 50'nin altında nükleer boyanma göstermiştir. Evre II olguların ise tamamı (% 100.0) % 50 ve üzeri boyanma göstermiştir. Evre III olguların % 54.2'si eksitus iken % 45.8'i hayattadır. Eksitusların % 53.8'i % 50'nin altında nükleer boyanma gösterirken, % 46.2'si, % 50 ve üzeri boyanma göstermiştir. Evre IV olguların % 60.0'ı eksitus iken % 40.0'ı hayattadır. Yaşayanların % 100.0'ı % 50 ve üzeri boyanma gösterirken eksitusların % 100.0'ı % 50'nin altında nükleer pozitivite göstermiştir.

19. Meme olgularının BRCA1 Neomarker antikoru ile nükleer boyanma yüzdeleri grade ve yaşam statusu ile karşılaştırılmıştır. Grade I olguların tümü (% 100.0) hayatta olup bunların % 50.0'ı % 50'nin altında, % 50.0'ı % 50 ve üzeri nükleer boyanma göstermiştir. Grade II olguların ise % 88.2'si hayatta, % 11.8'i eksitustur. Yaşayanların % 66.7'si % 50'nin altında, % 33.3'ü % 50 ve üzeri nükleer boyanma göstermiştir. Eksitus olguların boyanma yüzdeleri ise eşit bulunmuştur, % 50 olgu, % 50'nin altında, % 50 olgu ise % 50 ve üzeri pozitif nükleer boyanma göstermiştir. Grade III olguların % 70.4'ü hayatta % 29.6'sı eksitustur. Yaşayanların % 68.4'ü % 50'nin altında, % 31.6'sı ise % 50 ve üzeri nükleer boyanma göstermiştir. Eksitus olguların boyanma yüzdeleri ise eşittir.

Totalde, grade II olguların % 64.7'si ile grade III olguların % 63.0'ı, % 50'nin altında nükleer pozitivite göstermiştir. Grade I olguların ise % 50'sinde % 50'nin altında, % 50'sinde % 50 ve üzeri nükleer pozitivite saptanmıştır.

20. Over olgularında BRCA2 (Novus) antikorunun nükleer boyanma yüzdesi ile evre ve yaşam statusları arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Evre I ve II olguların % 100.0'ı hayattadır. Evre I olguların % 77.8'i, % 50 ve üzeri nükleer boyanma gösterirken, % 22.2'si % 50'nin altında boyanma göstermiştir. Evre II olgularınsa tamamı (% 100.0), % 50 ve üzeri nükleer boyanma göstermiştir. Evre III olgularda ise yaşayanların % 81.8'i % 50 ve üzeri nükleer boyanma gösterirken, % 18.2'si % 50'nin altında nükleer boyanma göstermiştir. Eksitus

olguların % 61.5'inde % 50'nin altında nükleer boyanma saptanırken, % 38.5'inde % 50 ve üzeri nükleer boyanma saptanmıştır. Evre IV olguların % 60.0'ı eksitus, % 40.0'ı hayattadır. Eksitus olguların % 100.0'ında % 50'nin altında nükleer boyanma görülürken, hayatta olanların boyanma yüzdelerinin dağılımı eşitti. % 50'si % 50'nin altında, % 50'si % 50 ve üzeri nükleer pozitif boyanma göstermiştir.

21. Meme olgularında BRCA2 (Novus) nükleer boyanma yüzdeleri ile grade ve yaşam statusu karşılaştırılmıştır. Grade I olguların % 100.0'ı hayatta olup BRCA2 (Novus) nükleer boyanma yüzde dağılımları eşittir. % 50'si % 50'nin altında, % 50'si % 50 ve üzeri nükleer pozitif boyanma göstermiştir. Grade II olguların % 88.2'si hayatta olup % 11.8'i eksitustu. Yaşayan olguların % 57.9'unda % 50'nin altında nükleer boyanma saptanırken % 42.1'inde % 50 ve üzeri nükleer boyanma saptanmıştır. Eksitus olgularınsa % 75.0'ı % 50'nin altında , % 25.0'ı % 50 ve üzeri nükleer boyanma göstermiştir. Totalde ise grade II olguların % 64.7'sinde, grade III olgularınsa % 63.0'ında % 50'nin altında nükleer boyanma izlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. **Sung Kim MD, David Rimm MD, PhD Darryl Carter.** BRCA Status, Molecular Markers, and Clinical Variables in Early, Conservatively Managed Breast Cancer. *The Breast Journal*, 2003;9:167-174.
2. **J D Fackenthal, L Sveen, Q Gao, et.al.** Complete allelic analysis of BRCA1 and BRCA2 variants in young Nigerian breast cancer patients. *J Med Genet*, 2005;42:276-281.
3. **Fattaneh A.Tavassoli, Peter Devilee.** World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, Lyon, IARC Pres,2003.
4. **W-Y Lee, Y-T Jin, T-W Chang, et.al.** Immunolocalization of BRCA1 protein in normal breast tissue and sporadic invasive ductal carcinomas: a correlation with other biological parameters. *Histopathology*, 1999;34:106-112.
5. **Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, et al.** The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Gener*, 1996;12:333-337.
6. **Cuiju Wang, Akiko Horiuchi, Tsutomu Imai.** Ekspression of BRCA1 protein in benign, borderline, and malignant epithelial ovarian neoplasms and its relationship to methylation and allelic loss of the BRCA1 gene. *Journal of Pathology*, 2004;202:215-223.
7. **Thorunn Rafnar, Kristrun R. Benediktsdottir, Bjarki J. Eldon.** BRCA2, but not BRCA1, mutations account for familial ovarian cancer in Iceland: a population-based study. *European Journal of Cancer*, 2004;40:2788-2793.
8. **M P Lux, S Ackermann, C Nestle-Kramling et.al.** Use of intensified early cancer detection in high-risk patients with familial breast and ovarian cancer. *European Journal of Cancer Prevention*, 2005;14:399-411.
9. **Cotran, Kumar, Collins.** Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th Ed. Philadelohia: W.B.Sounders Company, 1999.
10. **BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast /Ovarian Cancer. Nancie Petrucelli, MS.Wayne** State University School of Medicine/ Detoit Medical Center Karmanos Cancer Institute, Cancer Geetic Counseling Service. Detroit, 2005.

11. **Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et. al.** Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 1997;71:800-809.
12. **Schildkraut JM, Thompson WD.** Familial ovarian cancer:a population-based case control study. *Am J Epidemiol*, 1988; 128: 456-466.
13. **Marcus JN, Watson P, Page DL, et. al.** Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer*, 1996; 77: 697-709.
14. **K.A.Phillips.** Current perspectives on BRCA1 and BRCA2 associated breast cancers. *Internal Medicine Journal*, 2001;31:349-356.
15. **Kimberly Kelly, Howard Leventhal, Michael Andrykowski, et. al.** The Decision to Test in Women Receiving Genetic Counseling for BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Journal of Genetic Counseling*, 2004;13:237-257.
16. **Baldeep Wirk, MD.** The Role of Ovarian Ablation in the Management of Breast Cancer. *The Breast Journal*, 2005;11:416-424.
17. **C Bethan Powell, Eric Kenley, Lee-may Chen, et.al.** Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in BRCA Mutation Carriers:Role of Serial Sectioning in the Detection of Occult Malignancy,2005;23:127-132.
18. **Lynn C Hartmann, Thomas A. Sellers, Daniel J. Schaid, et.al.** Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Gene Mutation Carriers, *Journal of the National Cancer Institute*, 2001;93:1633-1637.
19. **Steven G. Silverberg, Ronald A. DeLellis, William J.Frable, Virginia A. LiVolsi, Mark R. Wick.** Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology.4th Ed. China, Elsevier Inc,2006.
20. **Dere F.** *Anatomi Atlası ve Ders Kitabı*. 5.baskı, Cilt II, İstanbul, Nobel,1999.
21. **Bernstein L, Ross RK.** Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev.*, 1993;15:48-65.
22. **World Cancer Research Fund.** American Institute for Cancer Research, 1997. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. American Institute for Cancer Research: Washington DC.
23. **International Agency for Research on Cancer,** 2002. IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol. 6: Weight Control and Physical Activity. IARC Pres: Lyon.

24. **Longnecker MP.** Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Control*, 1994;5:73-82.
25. **Baron JA.** Smoking and estrogen-related disease. *Am J Epidemiol* .,1984 ;119:9-22.
26. **Davis S, Mirick DK, Stevens RG.** Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.*, 2001;93:1557-1562.
27. **Glaser SL, Ambinder RF, DiGiuseppe JA, et. al.** Absence of Epstein-Barr virus EBER-1 transcripts in an epidemiologically diverse group of breast cancers. *Int J Cancer*, 1998;75:555-558.
28. **Rosen Paul Peter.** *Rosen's Breast Pathology* 2th Ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
29. **Emiliano Honrado, Javier Benitez, Jose Palacios.** The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Modern Pathology*, 2005;18: 1305-1320.
30. **Marcus JN, Watson P, Page DL, et al.** Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer*, 1996;77:697-709.
31. **Marcus JN, Page DL, Watson P, et al.** BRCA1 and BRCA2 hereditary breast carcinoma phenotypes. *Cancer*, 1997;80:543-556.
32. **Agnarsson BA, Jonasson JG, Bjornsdottir IB, et al.** Inherited BRCA2 mutation associated with high grade breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:121-127.
33. **Marcus JN, Page DL, Watson P, et al.** BRCA2 hereditary breast cancer pathophenotype. *Breast Cancer Res Treat* 1997;44:275-277.
34. **Jose Palacios, Emiliano Honrado, Ana Osorio.** Phenotypic characterization of BRCA1 and BRCA2 tumors based in a tissue microarray study with 37 immunohistochemical markers. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2005; 90:5-14.
35. **Sunil R Lakhani, Sanjiv Manek, Frederique Penault-Llorca.** *Clinical Cancer Research*, 2004;10:2473-2481.
36. **Kurman R J.** *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 5th.Ed., New York. Springer-Verlag, 2002.

37. **Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ.** Micropapillary serous carcinoma of the ovary-a distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol*, 1996;20:1319-1330.
38. **Seidman JD, Kurman RJ.** Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types- a clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol*, 1996;20:1331-1345.
39. **Prat J, De Nictolis M.** Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol.*, 2002; 26:1111-1128.
40. **Slomovitz BM, Caputo TA, Gretz HF III, et. al.** A comparative analysis of 57 serous borderline tumors with and without a noninvasive micropapillary component. *AM J Surg Pathol.*, 2002;26:592-600.
41. **Deavers MT, Gershenson DM, Tortolero-Luna G, et.al.** Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential: a study of 99 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol.*, 2002;26:1129-1141.
42. **Baekelandt M, Jorunn NA, Kristensen GB, et.al.** Carcinoma of the fallopian tube. *Cancer*, 2000;89:2076-2084.
43. **Alvarado-Cabrero I, Young RH, Vamvakas EC, et.al.** Carcinoma of the fallopian tube: a clinicopathological study of 105 cases with observations on staging and prognostic factors. *Gynecol. Oncol.*, 1999;72:367-379.
44. **Peters WA, III, Andersen WA, Hopkins MP, et.al.** Prognostic features of carcinoma of the fallopian tube. *Obstet Gynecol*, 1988, 71:757-762.
45. **David J. Hughes, Sophie M.Ginolhac, Isabelle Coupier, et.al.** Common BRCA2 Variants and Modification of Breast and Ovarian Cancer Risk in BRCA1 Mutation Carriers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2005;14:265-267.
46. **Nanda R, Schumm LP, Cummings S, et al.** Genetic testing in an ethnically diverse cohort of high-risk women: a comparative analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in American families of European and African ancestry. *JAMA*, 2005;294:1925-33.
47. **Chappuis PO, Rosenblatt J, Foulkes WD.** The influence of familial and hereditary factors on the prognosis of breast cancer. *Ann Oncol*, 1999;10:1163-1170.

48. **Chodosh LA.** Ekspresion of BRCA1 and BRCA2 in normal and neoplastic cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 1998;3:389-402.
49. **Lane TF, Deng C , Elson A, et. al.** Ekspresion of BRCA1 is associated with terminal differentiation of ectodermally and mesodermally derived tissues in mice. *Genes Dev*, 1995;9:2712-2722.
50. **Scully R, Ganesan S, Brown M, et.al.** Location of BRCA1 in human breast and ovarian cancer cells. *Science*, 1996;272:123-12669.
51. **Yumay Chen, Chi-Fen Chen, Daniel J.Riley, et.al.** Aberrant Subcellular Localization of BRCA1 in Breast Cancer. *Science*, 1995;270:789-791.
52. **Jensen R A, Thompson M E, Jetton T L, et.al.** BRCA1 is secreted and ekshibits properties of a granin. *Nat. Genet.*, 1996;12:303-308.
53. **Patel KJ, Yu VP, Lee H, et. al.** Involvement of BRCA2 in DNA repair. *Mol Cell*, 1998;1:347-357.
54. **Zhihui Feng, Lisa Kachnic, Junran Zhang.** DNA Damage Induces p53-dependent BRCA1 Nuclear Eksport. *J.Biol.Chem.*, 2004;279:28574-28584.
55. **L. Korhonen, K. Brannvall, Y.Skoglösa, et.al.** Tumor Suppressor Gene BRCA-1 Is Ekspressed by Embryonic and Adult Neural Stem Cells and Involved in Cell Proliferation. *Journal of Neuroscience Research*, 2003;71:769-776.
56. **Coene E, Van-Oostveldt P, Willems K,** BRCA1 is localized in cytoplasmic tube-like invaginations in the nucleus. *Nat.Genet.*, 1997;16:122-124.
57. **Wilson C A, Payton M N, Pekar S K,** BRCA1 protein products: antikor specificity. *Nat. Genet.*, 1996;13:264-265.
58. **Thakur S, Zhang H B, Peng Y,** Localization of BRCA1 and a splice variant identifies the nuclear localization signal. *Mol.Cell Biol.*, 1997;17:444-452.
59. **A Perez-Valles, M Martorell-Cebollada, E Nogueira-Vazquez, et.al.** The usefulness of antibodies to the BRCA1 protein in detecting the mutated BRCA1 gene. An immunohistochemical study. *J. Clin. Pathol.*, 2001;54:476-480.
60. **Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, et.al.** Tamoksifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet*, 2000;356:1876-1881.

61. **Murray Joseph Casey, Carrie Synder, Chhanda Bewtra, et.al.** Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Gynecologic Oncology*, 2005;97:457-467.
62. **Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, et.al.** Displastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J.Pathol.*, 2001;195:451-456.
63. **Leeper K, Garcia R, Swisher E, et. al.** Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in high-risk women. *Gynecologic Oncology*, 2002;87:52-6.
64. **Schlosshauer PW, Cohen CJ, Penault-Llorca F, et. al.** Prophylactic oophorectomy: a morphologic and immunohistochemical study. *Cancer*, 2003; 98:2599-606.
65. **Barakat RR, Federici MG, Saigo PE, et.al.** Absence of premalignant histologic, molecular or cell biologic alterations in prophylactic oophorectomy specimens from BRCA1 heterozygotes. *Cancer*, 2000;89:383-90.
66. **Casey MJ, Bewtra C, Hoehne LL, et.al.** Histology of prophylactically removed ovaries from BRCA1 and BRCA2 mutation carriers compared with noncarriers in hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds. *Gynecologic Oncology*, 2000;78:278-87.
67. **Ford D, Easton DF, Peto J.** Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet.*, 1995;57:1457-1462.
68. **Warner E, Foulkes W, Goodwin P, et.al.** Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.*, 1999;91:1241-1247.
69. **Neuhausen SL, Godwin AK, Gershoni-Baruch R, et.al.** Haplotype and phenotype analysis of nine recurrent BRCA2 mutations in 111 families: results of an international study. *Am J Hum Genet.*, 1998;62:1381-1388.
70. **Werness BA, Ramus SJ, Whittemore AS, Garlinghouse-Jones K, et.al.** Histopathology of familial ovarian tumors in women from families with and without germline BRCA1 mutations. *Hum Pathol.*, 2000;31:1420-1424.
71. **Stratton JF, Gayther SA, Russell P, et.al.** Contribution of BRCA1 mutations to ovarian cancer. *N Engl J Med*, 1997;336:1125-1130.

72. **Berchuck A, Heron KA, Carney ME, et.al.** Frequency of germline and somatic BRCA1 mutations in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.*, 1998;4: 2433-2437.
73. **Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et.al.** Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA*, 2000;283:2260-2265.
74. **Pharoah PD, Easton DF, Stockton DL, et.al.** Survival in familial, BRCA1-associated, and BRCA2-associated epithelial ovarian cancer. *Cancer Res.*, 1999;59:868-871.
75. **Ajda H, Takakuwa K, Nagata H, et. al.** Clinical features of ovarian cancer in Japanese women with germline mutations of BRCA1. *Clin Cancer Res*, 1998;4:235-240.
76. **Gotlieb WH, Friedman E, Bar-Sade RB, et. al.** Rates of Jewish ancestral mutations in BRCA1 and BRCA2 in borderline ovarian tumors. *J Natl Cancer Inst.*, 1998 ;90:995-1000.
77. **Lu KH, Cramer DW, Muto MG, et. al.** A population-based study of BRCA1 and BRCA2 mutations in Jewish women with epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*, 1999;93:34-37.
78. **Ben David Y, Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, et. al.** Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *J Clin Oncol*, 2002;20:463-466.
- 79 **Shih HA, Couch FJ, Nathanson KL, et. al.** BRCA1 and BRCA2 mutation frequency in women evaluated in a breast cancer risk evaluation clinic. *J Clin Oncol* ,2002;20:994-999
80. **Verhoog LC, van den Ouweland AM, Berns E, et. al.** Large regional differences in the frequency of distinct BRCA1/BRCA2 mutations in 517 Dutch breast and/or ovarian cancer families. *Eur J Cancer*, 2001;37:2082-2090.
81. **Gad S, Caux-Moncoutier V, Pages-Berhouet S, et. al.** Significant contribution of large BRCA1 gene rearrangements in 120 French breast and ovarian cancer families. *Oncogene*, 2002;21:6841-6847.
82. **Hogervorst FB, Nederlof PM, Gille JJ, et. al.** Large genomic deletions and duplications in the BRCA1 gene identified by a novel quantitative method. *Cancer Res*, 2003;63:1449-1453.
83. **Roa BB, Boyd AA, Volcik K, et.al.** Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat.Genet.*, 1996;14:185-187.
84. **Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, et. al.** Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet*, 1998;352:1337-1339.

85. **Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, et. al.** Breast and other cancers in families with ataxia-telengiektasia. *N Engl J Med*, 1987;316:1289-1294.
86. **S. Tornaletti and G. P. Pfeiffer.** UV damage and repair mechanisms in mammalian cells. *Bioessays*, 1996;18:221-228.
87. **Jose Palacios, Emiliano Honrado, Ana Osorio.** Phenotypic characterization of BRCA1 and BRCA2 tumors based in a tissue microarray study with 37 immunohistochemical markers. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2005;90:5-14.
88. **Lewis A Chodosh,** Ekspression of BRCA1 and BRCA2 in Normal and Neoplastic Cells. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 1998;3:389-401.
89. **Kiyotsugu Yoshikawa, Kazuo Honda, Takashi Inamoto, et.al.** Reduction of BRCA1 Protein Ekspression in Japanese Sporadic Breast Carcinomas and Its Frequent Loss in BRCA1-associated Cases. *Clinical Cancer Research*, 1999;5:1249-1261.
90. **Teresa M. Rudkin and William D. Foulkes.** BRCA2: breaks, mistakes and failed separations. *Trends in Molecular Medicine*, 2005;11:145-148.
91. **Daniels, M.J., et. al.** Abnormal cytokinesis in cells deficient in the breast cancer susceptibility protein BRCA2. *Science*, 2004;306:876-879.
92. **Marcus JN, Watson P, Page DL, et al.** BRCA2 hereditary breast cancer pathophenotype. *Breast Cancer Res Treat* 1997;44:275-277.
93. **Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, et. al.** Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2001;93:1215-1223.
94. **Cindy A.Wilson, Lillian Ramos, Maria R. Villasenor, et.al.** Localization of human BRCA1 and its loss in high-grade, non-inherited breast carcinomas. *Nature genetics*, 1999;21:236-240
95. **Christian R. De Potter, Elisabeth D. Coene, Vera R. J. Schelfhout.** Localization of BRCA1 Protein at the Cellular Level. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 1998;3:423-429.
96. **M.E.Thompson, R.A.Jensen, P.S.Obermiller, et.al.** Decreased expression of BRCA1 accelerates growth and is often present during sporadic breast cancer progression. *Nature Genet.*, 1995:444-450.

97. **D.J.Bernard-Gallon, D.J.Peffault De Latour, M.De Oliverira.** BRCA1 is localized in ductal secretions of normal breast tissues: detection by antibodies raised against the amino terminus of BRCA1(K-18) *Int.J. Cancer*, 1998;77:803-806.
98. **Dominique J. Bernard-Gallon, Pierre J. Dechelotte, Ludovic Le Corre, et.al.** Differential Expressions of BRCA1 and BRCA2 in Infantile Gynecomastia. *Anticancer Research*, 2004;24:321-324.
99. **Cecile Vissac, Didier Lemery, Ludovic Le Corre, et.al.** Presence of BRCA1 and BRCA2 proteins in human milk fat globules after delivery. *BBA-Molecular Basis of Disease*, 2002;1;50-56.
100. **Dominique J. Bernard-Gallon, Pierre Dechelotte, Pascale G.Rio, et.al.** Expression of human BRCA1 and BRCA2 proteins in lung from a fetus at 19 weeks' gestation. *Int. J. Cancer*, 1999;82:771-773.
101. **Monique Chambon, Philippe Nirde, Michel Gleizes, et.al.** Localization of BRCA1 protein in human breast cancer cells. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2003;79:107-119.
102. **Dominique J. Bernard-Gallon, Pierre J.Dechelotte, Ludovic Le Corre, et.al.** Expression of BRCA1 and BRCA2 in Male Breast Cancers and Gynecomastias. *Anticancer Research*, 2003;23:661-668.
103. **Yumay Chen, Chi-Fen Chen, Daniel J.Riley et.al.** Aberrant Subcellular Localization of BRCA1 in Breast Cancer. *Science*, 1995;270:789-791.
104. **A.C.Schofield, S.Payne, V.G. Ross et.al.** Immunohistochemical detection of a germline BRCA1 mutation in a breast and ovarian cancer family. *The Breast*, 2000;9:286-291.
105. **K Miyamoto, T Fukutomi, K Asada, et. al.** Promoter Hypermethylation and Post-transcriptional Mechanisms for Reduced BRCA1 Immunoreactivity in Sporadic Human Breast Cancers. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2002;32:79-84.
106. **Dominique J. Bernard-Gallon, Pierre Dechelotte, Cecile Vissac, et.al.** BRCA1 and BRCA2 protein expressions in an ovotestis of a 46, XX true hermaphrodite. *Breast Cancer Res.*, 2001;3:61-65.

107. **Katsunori Kashima, Takashi Oite, Yoichi Aoki, et.al.** Screening of BRCA1 Mutation Using Immunohistochemical Staining with C-Terminal and N-Terminal Antibodies in Familial Ovarian Cancers. *Jpn.J.Cancer Res.*, 2000; 91:399-409.
108. **J.Kaern, M.Aghmesheh, J.M.Nesland, et.al.** Prognostic factors in ovarian carcinoma stage III patients. Can biomarkers improve the prediction of short- and long-term survivors? *International Journal of Gynecological Cancer*, 2005;15:1014-1022.
109. **F A Mulla, M Abdulrahman, G Varadharaj, et. al.** BRCA1 Gene Expression in Breast Cancer: A Correlative Study between Real – time RT-PCR and Immunohistochemistry. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 2005;53:621-629.
110. **Roa BB, Boyd AA, Volcik K.,et.al.** Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat.Genet.*, 1996;14:185-187.
111. **Abeliovich D, Kaduri L, Lerer I, et. al.** The founder mutations 185del AG and 5382insC in BRCA1 and 6174delT in BRCA2 appear in % 60 of ovarian cancer and % 30 of early – onset breast cancer patients among Ashkenazi women. *Am J Hum Genet*, 1997;60:505-514.
112. **Pak Cheung R, Chan, B Y L Wong, Hilmi Özçelik, et. al.** Simple and Rapid Detection of BRCA1 and BRCA2 Mutations by Multiplex Mutagenically Separated PCR. *Clinical Chemistry*, 1999;45:1285-1287.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Elif GÜVELOĞLU KANBER
Doğum Tarihi ve Yeri : 1971 – Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Yeni baraj Mah. 32 Sok. Damla Sitesi B Blok no: 6
Seyhan/ADANA
Telefon : 0 536 290 59 36
Fax :
E.mail : elif_guveloglu@yahoo.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Ç.Ü.T.F.
Varsa Mezuniyet Derecesi : Yok
Görev Yerleri : Şakirpaşa Sağlık Ocağı /Adana
Ç.Ü.T.F. Patoloji A.D. Balcalı /Adana
Dernek Üyelikleri : Kanser Araştırma Derneği
Çukurova Patoloji Derneği
Alınan Burslar : Yok
Yabancı Dil(ler) : İngilizce
Diğer Hususlar :